

**UNIVERSIDAD CENTRAL (MADRID)**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Contribución al conocimiento de la farmacología del  
manganeso, cobalto y níquel en general, y en especial al de la  
comparativa de sus sales sencillas y complejas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**José Escobar Bordoy**

**Madrid, 2015**

R. 50.174

LABORATORIO DE FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA DE LA FACULTAD DE  
MEDICINA DE MADRID. DIRECTOR: PROF. T. HERNANDO

CONTRIBUCION AL CONOCIMIENTO DE LA FARMACOLOGIA DEL MANGANESO,  
COBALTO Y NIQUEL EN GENERAL, Y EN ESPECIAL AL DE LA COMPARATI-  
VA DE SUS SALES SENCILLAS Y COMPLEJAS

por

José Escobar Berdey

Madrid, diciembre de 1935



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5315013073

### ILUSTRE TRIBUNAL:

Se recogen en esta memoria los resultados de trabajos que se iniciaron durante mi tiempo de pensionado en el Instituto de Farmacologia de la Universidad alemana de Praga, bajo la direccion del Profesor STARKENSTEIN y con la colaboracion del Doctor HENDRYCH; su terminacion y redaccion se ha efectuado en el Laboratorio de Farmacologia de la Facultad de Medicina de Madrid, bajo la direccion del Profesor HERNANDO.

La eleccion de tema para tesis doctoral ha sido, durante largo tiempo, objeto de mis preocupaciones. Ha dicho CAJAL que no hay en las ciencias naturales ninguna cuestion agotable, queriendo significar que no es posible, en tan dificiles problemas

llegar al fin y que por tanto, cualquiera de ellos por estudio que parezca, se presta a nueva investigacion. Se pueden incluso citar descubrimientos obtenidos repitiendo un camino ya recorrido. Sin embargo, el tema por fin elegido, es de los menos conocido e investigado: La farmacologia del manganeso, cobalto y niquel, especialmente la comparada de sus sales sencillas y complejas.

Paracia que de esta manera se podria asegurar mejor el interés y facilitar lo fecundo y fértil de mi tarea, a lo que yo aspiraba, más que por un anhelo de lucimiento personal por el de corresponder al favor que debo a los maestros antes mencionados que me han guiado y aconsejado. A ellos y a cuantos contribuyeron a mi formacion profesional quiere rendir en esta ocasion el tributo de

mi gratitud imperecedera. Especialmente, en relacion con el profesor HERNANDO, que en todo momento, aun en los excepcionales, supe generosamente mantener viva mi fe en la justicia y mi amor por el trabajo, me resultará inexpresiva y pobre toda demostracion de reconocimiento y afecto, tanto mas inefables cuanto más profundos y sentidos.

Pero en esta lucha constante - que es la vida - entre la realidad y la ilusion, entre lo que se desea y lo que se posee, no ha sido posible hacer nada para acortar la enorme distancia que media entre la magnitud de mis aspiraciones y lo exiguo de lo conseguido. Y, a más, en la parte teórica, lo poco estudiado de éste asunto ha sido causa de que encontrase muy pocas fuentes para redactarla, hasta el punto de que no podría estimarse que seguía el influjo inconsciente que hay de sobrevalerar las dificul-

tades de una empresa despues de haberlas vencido, si dijera que los escrúpulos (que ya de continue me asaltan al tratar de redactar cualquier memoria científica) me han hecho particularmente laboriosa la de ésta.

Asi, percibiendo mejor que nadie todas las imperfecciones de mi obra y convencido de sus escasos méritos, apelo a la benevolencia del Tribunal y solo fiando en ella me permito someterla a su elevado juicio.

Madrid, 31 diciembre de 1935.

## I N D I C E

	Page.
INTRODUCCION.....	1
<u>I.- PARTE EXPOSITIVA.</u>	
A.- GENERALIDADES.	
Historia, presencia en la naturaleza y empleo de los metales manganeso, níquel y cobalto.....	7
B.- FARMACOGNOSIA.	
Propiedades del metal libre, de las sales sencillas y de las complejas.....	12
Acciones catalítica, sobre coloides y albúmina, fermentos y células.....	35
C.- METABOLISMO.	
Presencia y significación en los reinos vegetal y animal.....	48
D.- BIOQUIMICA.	
Absorción, distribución, transformación y eliminación.....	60
E.- FARMACODINAMIA.	
a) Acción sobre los organismos inferiores (Bac-	

terias, levaduras, infusorios y hongos.....	75
b) Accion sobre organos y sistemas (Local, sobre aparato digestivo, sangre y organos hematopoyéticos, aparato circulatorio, sistema nervioso, metabolismo, sistema uropoyético, hígado y aparato genital.....	83
<b>F.- TOXICOLOGIA.</b>	
Intoxicacion aguda y crónica.....	115
Toxicidad comparada segun el animal, clase de sal y grado de oxidacion.....	143
<b>G.- TERAPEUTICA.</b>	
Aplicaciones y modo de empleo.....	148
<b>II.- PARTE EXPERIMENTAL</b>	
<b>A.- GENERALIDADES.....</b>	<b>157</b>
<b>B.- SALES ENSAYADAS Y SU PREPARACION.....</b>	<b>160</b>
<b>C.- ACCION SOBRE EL ANIMAL ENTERO.</b>	
1º Accion toxica general.....	164
2º Accion sobre presion sanguinea.....	172
3º Accion sobre respiracion.....	180
<b>D.- ACCION SOBRE ORGANOS AISLADOS.</b>	
1º Corazon.....	182



2º Intestino.....	187
3º Vasos.....	197
E.- CONCLUSIONES.....	199
BIBLIOGRAFIA.....	203

---

## I N T R O D U C T I O N

Los trabajos de HENDRYCH han demostrado que existe una diferencia de acción entre las sales sencillas y complejas de hierro. De dichos trabajos se deduce que aquellas sales de hierro que actúan tóxicamente en el animal completo (sales sencillas ferrosas del tipo del cloruro y sales complejas férricas del tipo del ferricitrato sódico en las que el hierro se presenta en anión) muestran en los órganos supervivientes aislados diferente acción:

a) En el animal completo, se muestra solamente después de inyección intravenosa la diferencia entre ambas clases de sales de hierro:

Las sales sencillas producen una primera fase de parálisis que se presenta inmediatamente después de la inyección de cantidades suficientemente grandes (esta parálisis es de la clase

del magnesio), dura pocos minutos y desaparece de nuevo. Entonces los animales muestran un comportamiento completamente normal; pero después de algunas horas se presenta nuevamente la parálisis que conduce a la muerte (segunda fase de parálisis o tardía).

Las sales complejas carecen por el contrario de la acción paralizante primaria; muestran solamente la presentada tardíamente que igualmente conduce a la muerte.

b) En los órganos aislados (corazón, intestino, preparado neuro-muscular), la acción es como sigue:

Las sales sencillas ferrosas producen una parálisis. Esta acción corresponde a la paralizante primaria del animal completo en tanto que no pueden presentarse otras acciones que corresponderían a las tardías del citado animal.

Las sales complejas, en cambio, o no actúan en absoluto sobre

los organos aislados o hasta elevan su funcion.

Esta diferencia entre la accion en el animal completo y en los organos aislados seria atribuida a que falta al hierro unido complejamente toda accion farmacologica y a que solamente despues de disociacion del complejo puede tener expresion la accion de los ferroiones libres. En los ensayos sobre organos aislados seda, esta condicion de existencia de iones de Fe libres, solamente con las sales ferrosas sencillas, pero no ~~con~~ con las ferricas, ni con las complejas. Por el contrario, el ion complejo al circular en el organismo vivo puede dejar surgir iones de Fe libres, debido a las valencias acidas que en el organismo existen o a la combustion de los acidos organicos

Como quiera que esta diferencia de accion existente entre las sales sencillas y complejas de hierro estaba sin investigar para los metales manganeso, cobalto y niquel, metales que

ademas tienen una farmacologia en general todavia poco conocida, decidimos nosotros abordar su estudio siguiendo la misma pauta de ensayos que HENDRYCH bajo la direccion del Pr. STAR-  
HENSTEIN habia efectuado con el hierro.

Antes de comunicar el resultado de nuestras investigaciones creemos de utilidad exponer de la manera mas resumida posible los conocimientos actuales sobre la farmacologia de dichos metales. Por este motive dividiremos nuestra memoria en dos partes: una primera, simplemente expositiva en la que se recogen lo mas saliente de las aportaciones ajenas a la cuestion que nos ocupa; y otra segunda, en la que se recogen nuestras observaciones propias

I. P A R T E E X P O S I T I V A

## A. G E N E R A L I D A D E S

HISTORIA, PRESENCIA EN LA NATURALEZA Y EMPLEO DE LOS  
METALES MANGANESO, COBALTO Y NIQUEL.



**HISTORIA.-** El descubrimiento de los metales manganeso, cobalto y níquel se puede decir que es relativamente reciente.

El manganeso aunque conocido de muy antiguo en su forma mineral, pues el empleo de la manganesa o alabandina en la preparación del vidrio es mencionado ya por FLINIO, no fué obtenido en estado de pureza hasta 1774, por SCHEELÉ y GAHN. El nombre de manganeso viene del verbo griego *μαγγανίζω* = limpiar; fué dado por los vidrieros al mineral de manganeso porque tiene la propiedad de limpiar el vidrio coloreado por el óxido de hierro; por ello también se le llama "jabón de vidrieros".

El cobalto fué descubierto en 1735 por BRANDT.

El níquel fué descubierto en 1751 por CROMSTED.

**PRESENCIA EN LA NATURALEZA.-** El manganeso es un continuo

acompañante del hierro. A consecuencia de la gran afinidad que tiene con el oxígeno no se presenta en la naturaleza puro, sino bajo la forma de ~~MINERALIZACIONES~~ minerales de manganeso. De estos los mas importantes son los óxidos: manganesita ( $MnO$ ); picrocita ( $Mn(OH)_2$ ); pirolusita o manganesa ( $MnO_2$ ), pero además se encuentran también cloruros, sulfuros, sulfatos, fosfatos, arseniatos, silicatos, etc.

También hay fuentes minerales que contienen Mn, de ellas la mas rica es la fuente de Coconuco al pie del volcán Parícuti, e igualmente se contiene en las aguas de mar, río y pozo. En el sol se ha comprobado la presencia de manganeso. En los organismos humanos y animales existen pequeñas cantidades de manganeso consecuencia del contenido normal en éste de la mayor parte de los medios nutritivos.

El cobalto y níquel existen en estado libre solamente alea-

dos con el hierro en los meteoritos. De otro modo se encuentran en la naturaleza ambos metales raramente como oxidos, principalmente unidos al azufre o al arsenico.

PROPORCION.- En comparacion con la amplia proporcion del hierro en la corteza terrestre es pequeña la de estos metales incluso la del manganeso.

Segun BERG el Fe constituye el 5,00	%	de la corteza terrestre
el Mn	" " 0,09	% " " " "
el Ni	" " 0,018	% " " " "
el Co	" " 0,0012	% " " " "

Esto explica el que se empleen mucho menos que el hierro si bien para algunos fines tecnicos son sus propiedades mas adecuadas.

EMPLEO.- El manganeso se emplea en aleacion con el Fe para

la preparacion del acero, en aleacion con el cobre y el cinc para la preparacion del bronce de manganeso. Ademas en siderurgia como desoxidante y desulfurante.

El cobalto sirve para los instrumentos de corte y, asi como el niquel, para el plateado del hierro y acero. De su combinacion con el silicato potasico surge el esmalte (silicato de cobalto y potasio).

El niquel encuentra un empleo limitado en aleacion para el niquelado de utensilios de hierro, instrumentos de laboratorio y, lo que es de interés, de baterias de cocina.

**B. F A R M A C O G N O S I A**

**PROPIEDADES DEL METAL LIBRE, DE LAS SALES SENCILLAS  
Y DE LAS COMPLEJAS:  
ACCIONES CATALITICA, SOBRE COLOIDES, ALBUMINA, FER-  
MENTOS Y CELULAS.**

PROPIEDADES DEL METAL LIBRE.- Todos estos metales tienen en general caracter de metales pesados y como tales gran semejanza con el hierro y el cromo.

Tambien su peso molecular está muy proximo:

Del Fe = 55,84

Del Mn = 54,93

Del Co = 58,97

Del Ni = 58,68

(O =16 ; Ag=107)

El manganeso es un metal blanco grisáceo. Se oxida en el aire humedo y es atacado por los ácidos diluidos, incluso por el ácido acético. Es paramagnético; descompone el agua hirviendo y fluye por calentamiento en el aire con color semejante al

del acero.

El cobalto y níquel son metales fuertemente brillantes de color blanco de plata, aquel con un tono rojizo, éste con un punto en gris de acero. Ambos metales son mas estables en el aire que el hierro, correspondiendo a su mas noble naturaleza, pero están muy cerca de aquel por sus propiedades.

El cobalto se oxida en el aire y en el vapor de agua solo al rojo vivo; en frio se cubre de una delgada capa protectora de óxidos elevados.

El níquel se oxida en la superficie a la temperatura ordinaria. Se comporta como mas resistente que la plata, metal noble; por el contrario es mas atacado que ella por la accion simultánea de aire y agua en presencia de ácido sulfúrico, con lo que se cubre paulatinamente de una capa verdosa de óxido

Cobalto y níquel se disuelven solo muy lentamente por los ácidos minerales; se forman así, con desprendimiento de hidrógeno, las sales bivalentes de estos metales. Los ácidos oxidantes ( $\text{HCl}$ ,  $\text{HNO}_3$ , etc.) disuelven más rápidamente. Frente al ácido nítrico concentrado se comportan ambos metales, así como el hierro, pasivamente.

Relativamente más fácilmente solubles son en los ácidos orgánicos, puesto que aquí por formación de complejos se priva del equilibrio a una parte del metal que marcha en disolución en forma de iones, así que siempre puede producirse nueva ionización y por consiguiente disolución del metal. Esto es de especial significación por el empleo del níquel en utensilios de cocina y hay una serie de investigaciones sobre la cantidad de metal que en determinadas condiciones puede ser



disuelto. Esta se eleva con la duracion de la accion y con la concentracion del ácido. Pero es de significacion practica que disuelven niquel sustancias que no tienen caracter ~~ácido~~ ácido, como espinacas, guisantes, lentejas, etc.

Lo mismo se puede decir que ocurre con el cobalto.

SALTO SENCILLAS. Manganese El manganeso puede actuar como bi, tri, tetra, exa y ~~hepta~~ septavalente.

Forma los siguientes óxidos:

$MnO$  = Oxido manganoso

$Mn_2O_3$  = Oxido mangánico

$Mn_3O_4$  = Oxido manganoso mangánico

$MnO_2$  = Bixido de manganeso

•  $Mn_2O_7$  = Oxido permangánico

Con el ácido clorhídrico diluido en frio se disuelven estos

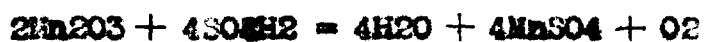
ácidos obteniéndose una solución pardo obscura que se decolora por calentamiento con desprendimiento de cloro, exceptuándose el  $\text{MnO}$ , formándose cloruro manganoso bivalente.

Ejemplos:



Con el ácido sulfúrico concentrado en caliente se disuelven todos estos óxidos con desprendimiento de oxígeno, exceptuándose el  $\text{MnO}$ , produciéndose sulfato manganoso.

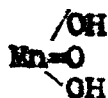
Ejemplo:



El  $\text{MnO}$  es el único de los óxidos de manganeso que se comporta siempre como un anhídrido básico; los demás óxidos en presencia de ácido nítrico o sulfúrico diluidos se comportan

así: El  $\text{MnO}_2$  no es atacado por el ácido nítrico.

El  $\text{Mn}_2\text{O}_3$  cede la mitad de su Mn al ácido, y la otra mitad permanece insoluble como dioxihidrato de manganeso de color pardo



El  $\text{Mn}_3\text{O}_4$  cede al ácido los dos tercios de su Mn y deja igualmente dioxihidrato de manganeso.

Sales bivalentes de manganeso(II).— Las sales manganosas en estado cristalizado y en solución son de color rosa pálido; en estado anhidro son en su mayor parte blancas; solo el elemento sulfuro es coloreado.

Son las sales más estables del manganeso (al revés de lo que ocurre con el hierro) y se obtienen por solución del metal en ácidos o por reducción de las sales de grado más ele-

vado.

Las soluciones acuosas son de sabor amargo, debilmente astringente y soportan el calentamiento moderado; en solucion ácida son estables, en álcali no. Ya por el oxígeno del aire, aun en ausencia de álcali, se oxida el óxido manganeso en  $Mn_2O_3$  y  $Mn_3O_4$ .

De estas sales bivalentes las dos mas importantes son el  $MnCl_2$  y  $MnSO_4$ .

El cloruro se presenta en cristales; se transforma por alta temperatura, en presencia de oxígeno en  $Mn_2O_3$ . Es insoluble en alcohol y eter.

El sulfato es de sabor amargo, debilmente astringente. Soluble en agua, insoluble en alcohol absoluto y acetona.

El fosfato es casi insoluble en agua.

El carbonate es muy poco soluble en agua, aun en presencia de ácido carbónico; el recientemente precipitado se disuelve en las sales amoniacales.

El acetate es soluble en agua y alcohol.

El oxalate se disuelve difícilmente en agua, pero bien en los ácidos.

El tartrate es poco soluble en agua fría, mas en hirviendo.

Sales trivalentes de manganeso (III)..- Las sales trivalentes de manganeso no son estables porque ceden facilmente una carga; por esto son o difícilmente solubles, o poco disociadas, o mas o menos complejas. Tienen propiedades debilmente básicas (los tres restantes grados de oxidacion del Mn no tienen mas caracter básico). Las sales mangánicas se mantienen en estado soluble solo en presencia de exceso de ácido que colabora

a la formación de sal indisociada o compleja; si no, o al diluir con agua, se disocian en sal manganesa y bióxido:



es decir, que pasa a un grado mayor o menor de oxidación lo que muestra su inestabilidad; el bióxido se separa en forma de insoluble.

Las soluciones acuosas mangánicas son de color pardo hasta rojo en diferentes grados que dependen de la complejidad. Las soluciones de cloruro en ácido clorhídrico, alcohol y éter son verdes .

Las sales mangánicas son sensibles a la luz y por ella se oxidan o se reducen.

Las sustancias oxidables decoloran todas las soluciones de sales mangánicas con formación de sales manganesas.

Salas tetraivalentes de manganeso (IV)..- De estas sales la mas estable es el bióxido; no tienen caracter básico como las anteriores; el caracter ácido es debil, pero claramente desarrollado.

El  $MnO_2$  es el mineral de manganeso mas frecuente en la naturaleza; como tal se le llama pirolusita o manganesa.

La pirolusita se presenta bajo forma de pequeños cristales rómbicos, la mayor parte de forma de agujas o hebras, de color gris de acero oscuro hasta negro.

La manganesa forma masas negras terrosas o resistentes, que frecuentemente están impurificadas por ácido silícico y sales de hierro, calcio, etc. Se diferencia de todos los demás óxidos minerales de manganeso porque el color de su raya, lo mismo en papel que en porcelana, es negro grisáceo y tam-

bien lo es el polvo grafitico que suministra; los demás minerales de manganeso dan raya parda y suministran polvo mas o menos coloreado de pardo.

El  $MnO_2$  es bastante indiferente a los reactivos. No es atacado ni por el agua, ni por el ácido nítrico, ni por el sulfúrico diluido, Con el sulfúrico concentrado, solo en caliente, forma sulfato mangánico con desprendimiento de oxígeno:



Si la temperatura pasa de 200 grados forma sulfato mangoso;



La solución del  $MnO_2$  se facilita con la presencia de sustancias oxidables (sulfato ferroso, azúcar, ácido oxálico, etc.)



y de agua oxigenada; entonces se forma sulfato manganoso y se desprende oxígeno que oxida la sustancia orgánica.

El ácido clorhídrico, por el contrario, disuelve el  $MnO_2$  con desprendimiento de cloro y formación de cloruro manganoso.

La solubilidad del  $MnO_2$  en el  $HCl$  del jugo gástrico es de importancia para la intoxicación profesional por el  $Mn$ , pero hoy se sabe que basta que el obrero permanezca cubierto de polvo de  $Mn$  para que pueda ser absorbido como sal manganosa.

El  $MnO_2$  sirve para la obtención de sales de manganeso, de oxígeno, de cloro; para la coloración y decoloración del vidrio, fabricación de barnices, confección de colores de manganeso (pardo, ocre, espalto, sombra, castaño, pardo terciado, etc), confección de esmalte, jabón marmóreo, relleno de elementos galvánicos, acumuladores, aleaciones de níquel y acero.

Salas exa y eptavalentes de manganeso (VI y VII)..- Se conocen los anhídridos de los ácidos mangánico ( $\text{MnO}_3$  y  $\text{Mn}_2\text{O}_7$ ) no conocidos en estado libre y permangánico ( $\text{Mn}_2\text{O}_7$  y  $\text{HMnO}_4$ ) cuyo ácido se conoce solo en solución, pero el anhídrido  $\text{Mn}_2\text{O}_7$  ha sido aislado. De ellos salen los manganatos ( $\text{K}_2\text{MnO}_4$ ) y permanganatos ( $\text{KMnO}_4$ ). Son los mas altos grados de oxidación y medios oxidantes.

Los manganatos son de color verde obscuro. La solución acuosa por larga permanencia o por dilución con agua cambia su color verde en rojo. A ésta nueva sal la denominé SCHIELE camaleón mineral. Después <sup>se</sup> comprobó que este color es debido al grado superior de oxidación o permanganato y no es, como se aceptó antes, la sal ácida del ácido mangánico.

Los permanganatos son mas estables que los manganatos; son

todos de color rojo-violet y medios oxidantes muy enérgicos. Según la oxidación se verifique en medio ácido o alcalino, se reduce el permanganato a  $MnO$  o a  $MnO_2$ .

La sal mas importante del ácido permangánico es el permanganato potásico. Cristaliza en prismas rómbicos casi negros, de brillo metálico, isomorfos con el clorato potásico.

El permanganato potásico por su acción (oxidante) y sus propiedades (desinfectante y desodorizante) se separa de los demás metales que nos ocupan. Pertenece al grupo de los ácidos altamente oxidados que actúan por cesión de oxígeno. Como tal se hace independiente y por esto no abordaremos su estudio.

Cobalto y Niquel. - La mayor parte de las sales sencillas de cobalto y níquel es bivalente. Como ambos metales son mas nobles que el hierro, pero por otra parte tienen el mismo peso molecu-

lar y volumen atómico se oponen a la ~~XXXX~~ admisión de una tercera carga mas enérgicamente que aquel. En solución ácida se produce esto de tal manera que los iones trivalentes pasan a bivalentes con descomposición del agua. Esta oposición a la oxidación se debe ~~XXXX~~ al siguiente equilibrio:



Así que apenas hay huellas imponderables de  $CoIII$  la reacción se paraliza. El fenómeno ocurre instantáneamente con el níquel y lentamente con el cobalto. De aquí que no se conozcan las sales sencillas trivalentes de níquel y sean poco estables las sencillas trivalentes de cobalto (solo en medio álcali o neutro y por esto son estables los hidratos). Se conocen sales de cobalto complejas trivalentes estables.

Excepcionalmente pueden también actuar como tetravalentes,

pero estas sales no tienen significacion para la farmacologia.

Sales bivalentes de cobalto (II)..- El óxido cobaltoso ( $\text{CoO}$ ) es azul o verde segun la manera de obtencion, no magnético y mas o menos facilmente soluble en los ácidos, segun haya sido calentado mas o menos fuertemente.

El hidrato cobaltoso ( $\text{Co(OH)}_2$ ) se obtiene por precipitacion de las sales por álcali; así se forma primero un precipitado azulado de sal básica que por calentamiento pasa rápidamente a hidrato de color rojo rosado. A la luz se oxida el hidrato cobaltoso con bastante lentitud y pasa a cobáltico; el fundamento de que aquí pueda tener lugar la oxidacion aun siendo el ion  $\text{CoII}$  mas estable hay que buscarlo en la diferencia de disociacion de las infimas cantidades disueltas de ambos hidratos. El cobáltico es disociado electrolíticamente mucho mas debilmente

Los iones de Co que surgen con la disociación poseen tres cargas que naturalmente atraen los OH negativos con mayor fuerza que los iones de Co con dos cargas. Del equilibrio dominante en la disolución entre  $\text{Co}^{3+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$  y  $\text{Co}$  son por tanto retirados los  $\text{Co}^{3+}$  en forma de hidrato indisociado que por ser más difícilmente soluble precipita de la solución.

Sales cobaltosas.— Puesto que los óxidos e hidratos de cobalto son insolubles en agua no pueden como tales ser absorbidos y necesitan ser transformados por el HCl del estómago. Las sales que surgen de esta disolución son vivamente coloreadas en rojo carmín y en estado seco son lila o azul. Las sales insolubles en el agua (carbonato, fosfato, oxalato) son de color rojo sangre; se solubilizan por los ácidos y por las sales de amoníaco con formación de complejos. Los sulfuros, también in-

solubles, son negros. Con excepcion de éstas todas las sales sencillas de Co encuentran en el estómago condiciones de solubilidad y son por esto absorbidas. La rapidez de absorcion depende de la liposolubilidad; aunque no se conoce se puede deducir por la solubilidad en alcohol ya que las sales en él solubles, suelen serlo tambien en los lípidos; tal ocurre con los nitratos y sales halogenadas.

Sales trivalentes de cobalto (III)..- El óxido cobáltico ( $\text{Co}_2\text{O}_3$ ) es en solución decolor que varia del pardo al negro parduzco; desde él pueden obtenerse sales cobálticas inestables. Mejor se consigue partiendo del hidrato cobáltico que es mas facilmente soluble. Este se obtiene por oxidacion del hidrato cobaltoso con  $\text{H}_2\text{O}_2$ . En frio se disuelve en los ácidos minerales con formacion de sales cobálticas que lentamente

se van destruyendo y rápidamente se calientan. Mas facilmente se disuelven estas sustancias en ácidos orgánicos, cuyas sales de CoIII son estables hasta un cierto grado. Se forman aquí, en parte francamente, sales complejas, así que la concentración en iones cobálticos permanece baja.

Salas bivalentes de níquel (II)..- El óxido de níquel (NiO) es de color verde, no magnético y mas o menos facilmente soluble en los ácidos.

El hidrato de níquel (Ni(OH)<sub>2</sub>) es de color verde manzana, estable en el aire y no se oxida como el decobalto. Solo con el empleo de oxidantes (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) se consigue, formándose un hidrato amarillo.

~~Salas de níquel~~ Las sales de níquel son de color verde tanto en disolución como en estado seco. Se comportan con respec-



te a solubilidad y liposolubilidad como las de cobalto; sin embargo, las sales insolubles en agua son solubles solo en los ácidos y no en las sales amoniacales.

**SALES COMPLEJAS.- Manganeso.-** La formación de complejos de manganeso con ácidos, oxácidos y ácidos aromáticos ha sido estudiada por diversos autores. De las investigaciones de WEDEN, que se han extendido a la mayor parte de los metales pesados, resulta que las sales complejas cuando se han formado con los ácidos cítrico, tártrico, málico, láctico, etc., se caracterizan por que en reacción neutra o alcalina giran  $[\alpha]_D^{20}$  al anodo. Aun cuando con el manganeso no se han hecho estas determinaciones, opina WEDEN que estos complejos se comportan del mismo modo. SATO da algunas reglas para la confección de complejos de manganeso partiendo del carbonato que precipita

con ácido cítrico y neutraliza con hidrato potásico, las soluciones tienen un color blanco. Sin embargo, SATO y WEDEN opinan que no está todavía aclarado el problema de la posición de los complejos de manganeso obtenidos con el ácido cítrico e igualmente ocurre con el tártrico. Esto es de interés porque a estas sales se han referido las investigaciones de otros autores como ROBERT y RADOVSKY de las que hablaremos mas adelante, siendo así que no se puede con seguridad afirmar lo que ellos han tenido en sus manos. En general estas sales dobles son estables en medio ácido y se hidrolizan en medio alcalino; al sol se reducen y a la sombra se oxidan.

#### Cobalto y Níquel-

De acuerdo con la opinion de WERNER sobre la constitucion de las sales complejas el cobalto y níquel tienen al lado de la valencia principal, valencias later-

rales que pueden ser saturadas por diversos átomos o grupos de átomos. En el grado bivalente son corrientes cuatro valencias laterales y en el trivalente, seis. Según la naturaleza del grupo que se une son diferentes las propiedades del complejo; será un catión si los grupos son básicos o neutros y un anión si son ácidos. Las reacciones de las sales sencillas son aquí parcialmente ~~eliminadas~~ suprimidas; se conserva la reacción con el sulfuro amónico, mientras que la precipitación con hidrato, carbonato y fosfato no es siempre posible. Es también de esperar que en el organismo vive la acción de los metales libres se desarrolle menos intensamente.

WEIDEN ha estudiado las sustancias que las adecuadas son par formar complejos inorgánicos con cobalto y níquel. Como criterio de la formación de complejos fue considerado la completa o parcial tardanza de la reacción iónica.

ACCION CATALITICA.- De los metales pesados, aquellos que pasan facilmente de un grado de oxidacion a otro poseen accion catalitica, tal ocurre con el manganeso cuya accion como vector de oxígeno se explica por la propiedad que tienen las sales manganosas de oxidarse en solución alcalina.

El cobalto y el níquel poseen en casos verdaderamente especiales la propiedad de transportar oxígeno, pues necesitan condiciones que en general no suelen dominar en el organismo. SCHULZ, en 1884, expuso la teoría de que los óxidos bivalentes de ambos metales y sus sales tienen la propiedad de apoderarse del oxígeno, pasando a la forma trivalente y como ésta es muy inestable lo cederían rápidamente transportándolo a la materia orgánica. La gastroenteritis que se produce al administrar estos

metales se debería a la puesta en movimiento del oxígeno que activando la combustión de las células produciría los fenómenos inflamatorios. *(análoga a la dada para explicar la intoxicación por el arsénico.)* Esta teoría no ha tenido confirmación.

Los casos en que el níquel presenta actividad catalítica no son debidos al fácil ~~para~~ cambio de grado de oxidación, sino a la acción que el níquel ejerce sobre los procesos de hidratación y deshidratación.

El cobalto, bajo favorables condiciones, puede también ejercer acción catalítica aunque tampoco cambia fácilmente de grado de oxidación que es la condición requerida para ello.

Según WARBURG, una solución de cisteína en puffer de borato se oxida a la luz por la adición de pequeñas cantidades de sales manganosas (sulfato). La adición de 200 veces mayor can-

tividad de ácido prúsico no paraliza la acción catalítica del manganeso sensiblemente, mientras que en las mismas condiciones paraliza fuertemente la del hierro. Así, con el ácido prúsico se puede distinguir si una catalisis es debida al manganeso o al hierro.

ACCION SOBRE COLOIDES Y ALBUMINAS.- Los iones actuan sobre los coloides en suspensión solamente cuando son de carga contraria, entonces son atraídos electrostáticamente y neutralizan la carga del coloide total o parcialmente. Si la carga del coloide desciende en cierta medida por medio de los iones metálicos atraídos (adsorbidos) se produce precipitación, Por tanto, como FREUNDLICH ha hallado, adsorción y fuerza de precipitación van aproximadamente paralelas. Cuanto mayor es la fuerza de atracción de los iones metálicos mayor es la acción precipitante. Acción precipitante especialmente fuerte tienen los iones de varias valencias, pues el número de cargas activas es mayor que en los de pocas valencias. De los iones de igual valencia tienen más fuer-

za de precipitación aquellos que poseen más pequeña presión de disolución electrostática.

Correspondiendo con esto encuentra MINES que los iones complejos trivalentes de cobalto precipitan las suspensiones coloides ya en ínfima concentración. Los iones sencillos bivalentes de cobalto y níquel precipitan solo a mas altas concentraciones; su acción es intermedia entre las de los metales alcalino-térreos, fuertemente electronegativos, y ~~XXXXXXXXXX~~ la de los iones bivalentes de cobre, mercurio y análogos.

Con las soluciones de albumina el comportamiento es entre: Los iones sencillos trivalentes precipitan solo por indicios. Los iones complejos trivalentes tienen escasa acción precipitante. Los iones bivalentes de manganeso,



cobalto y níquel tanto sencillos como complejos, carecen en general de acción precipitante sobre las sustancias albuminoideas. La albúmina que es de naturaleza anfótera se apodera de ellos y neutraliza su carga negativa; impide así toda acción caústica. Este comportamiento frente a la albúmina es de gran significación para la absorción, como ha demostrado STARKENSTEIN para el hierro. La combinación con la albúmina no es fija ni indisociable y pueden ser separados los iones por lavado electroultrafiltrable. Lo mismo ocurre con las sales bivalentes de hierro y cadmio. Las sales de níquel precipitan más fuertemente que las de cobalto y éstas más que las de manganeso en correspondencia con su situación en la serie.

**ACCION SOBRE FERMENTOS.**— El manganeso en muchos casos actua como un catalizador coadyuvante. No se sabe si pertenece a la misma molécula del fermento o si solo protege su acción. El cobalto y níquel reaccionan en general con los fermentos casi tan difícilmente como con la albúmina. No influyen en su actividad o la paralizan en ínfima proporción.

La pepsina no es frenada por el níquel y lo es muy poco por el cobalto. Igual pasa con la papaina. En cambio, las sales de cobre, zinc y otros metales actúan frenando.

La fermentación acética y alcohólica, como en general los demás procesos enzimáticos, es favorecida por pequeñas cantidades de manganeso, cobalto o níquel; a mayores con-

centraciones actúan frenando y más el níquel que el cobalto y éste más que el manganeso y el hierro. Entre los metales que actúan catalíticamente sobre el proceso de fermentación alcohólica (Fe, Mn, Co y Ni), el manganeso es el menos tóxico.

Las sales complejas de manganeso ejercen un papel esencial frente a las oxidasas; desempeñan la misma acción que fermentos; en ocasiones se suman ambas acciones. Las investigaciones fundamentales sobre este se deben a BERT AND, que demostró que la lacasa (fermento de oxidación del árbol japonés de la laca -*Rhus vernicifera*-, que oxida la hidroquinona a quinona y el piregallo en ácido gálico) contiene una cantidad constante y notable de manganeso; al sustraerle el

manganeso disminuye su actividad y al agregarlo de nuevo se restablece.

El manganeso frena las catalasas lo mismo que el cobalto y el zinc, No actúa sobre la tripsina. Sobre amilasas y lipasas ejerce una acción reforzadora.

ACCION SOBRE LAS CELULAS.- La acción celular de las sales sencillas de Mn, Co y Ni se condiciona seguramente en gran parte por sus reacciones con la albúmina. HÖBER ha estudiado el antagonismo iónico como comprobante de los procesos coloidequímicos. Estos metales pueden en muchos aspectos suplir a los alcalino-térreos, aunque en altas concentraciones, por su mayor acción floculante sobre los coloides, produzcan fenómenos tóxicos.

Frente a los huevos del fundus<sup>las</sup> heteroclitus se comportan los tres metales de la misma manera; a pequeña concentración paralizan la acción nociva de las soluciones puras de NaCl y los huevos pueden desarrollarse como en el agua.

del mar; en alta concentración mueren (LOEB).

Hay un antagonismo entre los iones mono y bivalentes. Nuestros metales frenan la acción paralizante del K para la musculatura estriada y los nervios motores de la rana, así como las contracciones fibrilares musculares en puras soluciones alcalinas.

La narcosis de un músculo introducido en solución RINGER-narcótico se refuerza en la siguiente serie: Ni, Co, Mn, Ba, Sr, Ca.

La hemolisis se paraliza en series diversas, según sea producida por narcóticos o por hipotonía.

Hemolisis por narcóticos: Ca, Sr, Ba, Mg, Mn, Co, Ni.

Hemolisis por hipotonía: Ni, Co, Mn, Ba, Mg, Sr, Ca.

En todos los ensayos están Mn, Co y Ni más cerca de los metales alcalino-térreos que los restantes metales pesados. Pero los metales alcalino-térreos aislados poseen, incluso en el aspecto del antagonismo ión, una significación distinta para las células.

Con respecto al antagonismo del Ca y Mg en las células vegetales, Mn, Co y Ni se acercan más al Ca que al Mg, puesto que pueden paralizar la influencia nociva que el Mg ejerce sobre la formación de pelos radiculares. El complejo trivalente de Co está más cerca del magnesio.

En las células animales, ocurre precisamente lo contrario. Aquí tanto las sales complejas de Co como las sales de Co y Ni tienen una acción semejante a la del Mg y son anta-

gonistas del Ca.

La acción de las sales de Co trivalentes complejas no concuerda con la de las trivalentes sencillas; aquellas muestran solo en pequenísimos grado acción nociva sobre el corazón latiendo espontáneamente y sobre la excitabilidad muscular, mientras que los cationes trivalentes de los metales térreos representan en este aspecto un fuerte tóxico.



**C. M E T A B O L I S M O**

**PRESENCIA Y SIGNIFICACION EN LOS REINOS VEGETAL Y ANIMAL**

**PRESENCIA Y ACCION EN LAS PLANTAS.- Manganeso.-** Numerosas son las publicaciones botánicas y agrícolas que se ocupan de la presencia, significación e influencia para el crecimiento de las plantas del manganeso. Es también conocido su empleo como abono.

El manganeso es contenido en casi toda clase de suelos; en ellos se le encuentra generalmente en forma de sales poco solubles, así es, que las plantas, que lo absorben por las raíces, deberían ~~ingerir~~ ingerir poca cantidad; se le encuentra además menos abundantemente que el aluminio. Sin embargo, en las cenizas de las plantas existe en elevada proporción, en su mayor parte como fosfato de manganeso. El suelo tiene menos manganeso que las cenizas de hojas y semillas

de las plantas que en él crecen.

En el suelo, tanto el manganeso como el hierro se oxidan y permanecen en forma trivalente. La adición de abonos minerales no modifica este; en cambio el abono de cuadra tiene acción reductora y con él pasan a la forma bivalente, facilitándose el crecimiento de las plantas.

Las tierras que contienen mucho bióxido de manganeso son pardas y descomponen el agua oxigenada. Igual ocurre con el hierro la ingestión de manganeso se dificulta por elevado contenido en cal y reacción alcalina del suelo.

Se ha visto que<sup>en</sup> los suelos que contienen poco manganeso es rara la digital.

Para KOBERT es una ley general que la actividad de las oxidasas y peroxidasas vegetales necesita de la presencia

de sales de manganeso en su organismo.

Según ASO, casi todo el manganeso de las plantas está en forma inorgánica soluble en  $H_2O$  y  $HCl$  diluido; se pueda también aceptar sales orgánicas. Pero no se sabe todavía bien en que forma de sales se encuentra.

Los medios alimenticios se agrupan según su contenido en manganeso en la siguiente serie de fermentos: nueces, cereales, semillas de leguminosas, hojas de legumbres, raíces, frutos, tejidos animales, leche, pescado. Los cereales y sus productos tienen la parte principal en la provisión de manganeso de la alimentación humana. En general el promedio de manganeso viene a ser  $1/3$  del de hierro.

Una leguminosa, el *lupinus albus*, ~~II~~ posee la propiedad de tener mas manganeso que el suelo y ha servido para estudiar la distribución del manganeso en ~~las~~ plantas. Las partes más ricas en clorofila contienen mucho manganeso y también aquellas que son asiento de más intenso cambios metabólicos (hojas, órganos sexuales, semillas). BERTRAND y ROSENBLATT, investigando las variaciones que con la edad experimenta el contenido de la hojas en manganeso, encuentran el máximo en el primer periodo de desarrollo, lo que, según su opinión, indica un papel del manganeso en ~~los~~ procesos de oxidación. RICHARDS considera el manganeso como un elemento esencial para el desarrollo de las plantas. Parece indudable que el manganeso interviene en el metabolismo con una significación especial, pero que no puede definirse claramente toda-

vía.

Se ha estudiado la acción de las sales de manganeso en soluciones nutritivas artificiales sobre el cultivo de las plantas; sustituyendo el hierro por manganeso se desarrollan hojas cloróticas, por tanto el manganeso no puede suplir al hierro en la formación de la clorofila. A pequeñas concentraciones favorece el crecimiento y el proceso de germinación; la acción <sup>es</sup> estimuladora, pero no como la del hierro. Cuando se alcanzan altas concentraciones ejerce desfavorable inflajo sobre el proceso de germinación y el de crecimiento. La toxicidad consiste en una reacción química con el hierro en consecuencia de la que lo inmoviliza e impide su ionización.

La acción frenadora de la quinina en la corriente plasmática de las hojas del *Nelodea canadiensis* se impide por el empleo simultáneo de sales metálicas; especialmente notable es la acción de las sales de Ca, Mn y Al. Según BERTRAND, entre el manganeso y las oxidasas ha-y una relación: el manganeso es la parte activa de las oxidasas.

Se ha visto que los cereales y gramíneas, guisantes, judías y otras leguminosas, mas tomate, cultivadas en soluciones nutritivas se detienen o retroceden en su desarrollo si se les priva de manganeso. La desconocida función del Mn no puede suplirse con ningún otro de los elementos raros como Zn, Cu, Al, B, Co, Ni, Ba, Sr. El manganeso sería un sensibilizador de los procesos metabólicos bajo la acción

de la luz, es decir un fotosensibilizador. La mayoría acepta un papel del manganeso en la asimilación y síntesis de la clorofila. Deben existir relaciones entre el manganeso y los factores vitales de plantas y animales, especialmente en lo que se refiera a la presencia de vitaminas. RUTZLER, que supone también una relación entre el manganeso y vitaminas, opina que el manganeso actúa transportando vitamina B.

Cobalto y níquel..- El cobalto y níquel existen de un modo casi general en las plantas. Esta presencia hizo pensar a BERTRAND y MOKRACHATZ que estos metales ~~javieran~~ <sup>hubieran</sup> para la vida de las plantas mayor significación de la que



hasta ahora se había supuesto. De sus investigaciones resulta que incluso las plantas en sí contienen a veces apreciables cantidades de Co y Ni. El níquel existe en general en más cantidad que el cobalto. Lo más rico en estos metales son las hojas, después siguen las semillas y en ellas más la cáscara que el núcleo; en el tronco contiene más el leño que la corteza.

De las investigaciones realizadas no se deduce todavía con seguridad si la presencia de estos metales en las plantas tiene para ellas una gran significación. Sin embargo, cuando se agrega cobalto al suelo, se ingiere por las plantas y, según HUBNER, se transforma en clorofila análogamente a como lo hace el cobre. Con el níquel no se produce en

las plantas un color verde tan brillante como con el cobre. Cobalto y níquel de-ben existir en la clorofila en combinación fija.

Las sales complejas de cobalto ejercen en las plantas acción catalítica oxidante de diversas sustancias. Esta oxidación vital se verifica muy rápidamente; por tanto, la condiciona la molécula entera, pues el catión complejo es absorbido como tal y solo paulatinamente se destruye en el plas-ma de la célula.

En general cobalto y níquel son para las plantas mucho más tóxicos que el Mn y el Fe.

PRESENCIA Y SIGNIFICACION EN LOS ORGANISMOS ANIMALES.- El manganeso es uno de los elementos que se encuentra extendido por todas partes en la naturaleza viva. La cuestión de si el manganeso juega un papel en el metabolismo de los organismos animales normales o si es una sustancia casualmente acompañante no está decidida. Por su parentesco con el Fe se ha supuesto que sus acciones biológicas sean semejantes; pero en contra de esto está el hecho de que al manganeso le falta el poder pasar fácilmente de un grado de oxidación a otro. Esto vale in vitro, pero no in vivo.

Se ha comprobado en centenares de análisis la existencia del manganeso desde los invertebrados a los equinodermos y en los vertebrados y mamíferos. Los pájaros son muy

más ricos en manganeso que los mamíferos.

PICININI considera al manganeso como un elemento constitutivo del organismo animal, puesto que se haya constantemente en la sangre y los órganos. Probablemente es suministrado con la alimentación vegetal.

La cantidad de manganeso en el organismo humano oscila, según los autores, de 0,23 a 4,00 mg. per Kg.

La proporción, según KEILHOLZ, en los distintos órganos es la siguiente:

Hígado	=	0,41 - 0,75	mg. per Kg.
Corazón	=	0,15 - 0,22	" " "
Sangre	=	0,41 - 0,50	" " "
Placenta	=	0,12	" " "

D. B I O Q U I M I C A

ABSORCION, ~~DIST~~TRIBUCION, TRANSFORMACION Y ELIMINACION

**ABSORCION.- Manganese.-** El manganese a consecuencia de su parentesco químico con el hierro ha llamado la atención desde hace tiempo de los médicos y ha sido desde muy temprano estudiado farmacológicamente, pero aun cuando nuestros conocimientos sobre la absorción del manganese son bastante claros los que tenemos sobre las transformaciones que experimenta son todavía poco satisfactorios.

**Absorción per-oral.-** Las conclusiones que se habían obtenido con el hierro se aplicaron al manganese y como el hierro se elimina casi todo por las heces se dedujo que el manganese, por lo menos en forma orgánica, no se absorbe por el tubo digestivo. Según ROBERT y EAHN, si la mucosa del estómago e intestino están íntegras no se absorbe nada de manganese, propiedad que le diferencia, por ejemplo, del ácido arsenioso. Cuando después se introdujeron otras ideas sobre la absorción del hierro,

hizo HARMACK nuevos ensayos, alimentando conejos durante semanas con peptonato de manganeso (soluble) y con fosfato (dificilmente soluble) comprobando la presencia de manganeso en los órganos sobre todo en el hígado y bazo, sin que los animales ofrecieran síntomas de intoxicación. También a una enferma con fistula biliar a quien se le administró peptonato de manganeso se le encontró manganeso en la bilis obtenida por la fistula. De aquí dedujo HARMACK que ~~SIMXXI~~ el manganeso es absorbido por el tubo digestivo aunque esté intacta la mucosa, aun cuando no en cantidad suficiente, a pesar de semanas de administrarlo, para producir intoxicación subaguda. Si la absorción es continua, también es continua la eliminación; el manganeso se comporta así, a este respecto como el hierro, perteneciendo con ello al grupo de los metales difícilmente absorbibles. Esta es la

opinion que se acepta hoy después de nuevas y numerosas investigaciones.

Sobre la significación que en la absorción tiene la solubilidad de los preparados, no depende solo del comportamiento del compuesto frente al agua, pues el jugo gástrico, según acidez y duración de acción, permite disolver cantidades considerables de manganeso, incluso cuando se trata de sales difícilmente solubles como el carbonato y fosfato que se transforman en cloruro. Faltan investigaciones sobre las diferencias de rapidez de absorción entre las sales inorgánicas complejas y las sales mangánicas sencillas de diversos ácidos.

Absorción parenteral.— Empleando las vías subcutánea, intraperitoneal e intramuscular no parece producirse ninguna intoxicación aguda, subaguda o crónica con el manganeso. En cambio, la vía respiratoria parece desempeñar al lado de la mucosa



digestiva un importante papel para la intoxicación crónica.

Cobalto y Níquel..- Naturalmente son solo absorbibles aquellas sales de cobalto y níquel que son solubles o que en el organismo se solubilizan. Tal ocurre en el tubo digestivo con todas las sales de estos metales, incluso con los metales mismos. La acidez no es de importancia, pues el cobalto puede disolverse en reacción neutra o débilmente alcalina si existen albumina y productos de descomposición albuminoidea así como oxígeno bastante para pasar al grado trivalente (III). También en el intestino hay condiciones de solubilidad para ambos metales. Puesto que en tubo digestivo domina en general la reacción ácida y hay además sustancias reductoras la disolución debe efectuarse en el grado bivalente (II). Mas difícilmente solubles que los metales son los óxidos.

La absorcion de grandes dosis de cobalto y níquel es incontrovertible, pero no así lo que se refiere a las pequeñas dosis, que ha sido discutida por diversos autores (BUCHHEIM y STUART). Para ROBERT la absorcion de las grandes dosis es debida a la accion caústica sobre las mucosas. Apoyaron esta opinion una serie de ensayos hechos posteriormente en los que no se pudo producir una intoxicacion cronica por el níquel administrado oralmente (GEERKENS, HAMEL-ROOS, SCHULZE, LUDIG, RICHTE, etc.), así como la imposibilidad de demostrarlo en la orina (FENGER, WARNECKE, etc.). El trabajo mas completo a este respecto es el de DZERZGOWSKY. Sin embargo, las pequeñas dosis de níquel son absorbidas y la causa de su ineficacia está en lo rápido de su eliminacion. ~~EXPERIENCIA~~ Así lo demostraron LABORDE y RICHE que despues de haber administrado grandes dosis

de níquel y producido lesiones de la mucosa digestiva administraron pequeñas dosis sin conseguir producir efectos tóxicos a pesar de existir las condiciones de absorción supuestas por ROBERT; por tanto, si falta acción no es por falta de absorción. Mas tarde numerosas investigaciones han mostrado que las pequeñas dosis de níquel y cobalto tienen acción especialmente sobre la formación de la sangre; de ello nos ocuparemos oportunamente.

También demuestran la absorción los experimentos de BERTRAND y NAKAMURA, que alimentaron ratones blancos adultos con dieta lo mas posible libre de níquel y cobalto, substituyendolos con cloruro de níquel a razón de 2,25 miligramos por kilo de peso y cloruro de cobalto a razón de ~~1mg~~ 1 miligramo por kgr., durante tres semanas; después de la muerte de los animales se

encontró cobalto y níquel en el cuerpo.

El sitio de la absorción es el intestino delgado que da la reacción con el sulfuro amónico lo que no ocurre con el estómago ni con el intestino grueso.

Absorción por nteral..- Por inyección subcutánea la absorción es mas lenta que por vía digestiva; el cobalto en grado trivalente probablemente se une a la albumina, se hace soluble y es absorbido. Durante varios días (hasta 13 para el níquel) se puede encontrar cobalto y níquel en heces y orina, y cuando la eliminación ha terminado no se encuentra ningún metal en el sitio de la inyección lo que prueba que todo se ha absorbido.

Por el tejido celular y muscular se absorben en pocas horas completamente las sales solubles de cobalto y níquel sea cualquiera la clase del animal que se ensaye.

DISTRIBUCION.- Manganeso..- Las investigaciones de REIMAN

y MINOT en trabajadores de franklinita y la-s de otros, comprueban que despues de la administracion de manganeso, sea peroral o en inyeccion, solo se observa en las dos primeras horas un aumento en el contenido de manganeso de la sangre, haciéndose luego normal. El manganeso se encuentra, segun CAHN, en el suero pero en ningun caso en los glóbulos rojos, por lo que se deduce que estos no intervienen para nada en el transporte del manganeso.

El manganeso se deposita en el higado, riñen, bazo, pared del intestino, etc. Segun HANDOWSKY el reparto del manganeso es muy variable y parece depender de condiciones locales; acepta que en los huesos los carbonatos y fosfatos existentes invitan a una precipitacion del metal. Sabido es que algo análogo ocurre con la distribucion del plomo en los huesos.

Los experimentos muestran en todos los animales, excepto los gatos, que la principal cantidad se deposita en el hígado (después de una hora el 65 %). En los gatos se encuentra primeramente una gran parte en el pulmón y pasa más tarde al hígado.

El manganeso pasa por la placenta al feto.

Cobalto y Níquel.— Una comparación de los resultados obtenidos por diversos autores muestra que el destino del cobalto y níquel varía poco cualquiera que sea el modo de aplicación, la clase de sal y el animal empleado. Se los encuentra en pequeña cantidad en casi todos los órganos y acumulado en gran cantidad en el hígado, ganglios y bazo y además en los órganos de eliminación; también en el sistema nervioso, pero moderadamente. De esta opinión discrepan CHITTENDEN y NORRIS que encuentran poco cobalto y níquel en el hígado y en cambio lo encuentran en pulmón, corazón e intestino.

TRANSFORMACION.- Manganeso.- No se conocen bien las transformaciones que el manganeso experimenta en el organismo. SCHULZ, teniendo en cuenta el comportamiento in vitro, emite la siguiente opinion: No hay duda de que existen en el ~~organismo~~ organismo vivo factores fuertemente oxidantes; por tanto el óxido manganoso no permanece como tal en el organismo, sino que sigue la tendencia a oxidarse formándose óxido mangánico, el cual pasa a bióxido y óxido manganoso, repitiéndose este proceso de óxido-reduccion; que el movimiento de oxígeno que efectua el manganeso sea en mas masa que el hierro explica la relacion de accion que, segun ROBERT, tienen en el perro ( $Mn:Fe = 5 : 1$ ). Pero esta conclusión invitro no se puede admitir in vivo puesto que en el organismo los compuestos bivalentes son estables y los mas elevados pasan

a bivalente.

Parece ser que las sales de manganeso se transforman en el organismo en forma insoluble. Cuanto mas pequeña es la solubilidad mas pequeña es el espacio entre la dosis mortal y no mortal. Para SABBATINI el organismo tiende a transformar todas las sales de manganeso en fosfatos que son difícilmente solubles; esto constituye una medida desintoxicante del organismo. Para REIDMAN y MINOT la rápida desaparición del manganeso de la sangre se debe a una rápida eliminación, o aun depósito en forma insoluble en el organismo.

ELIMINACION.- Manganeso.- La eliminación del manganeso se hace principalmente por las glándulas del conducto digestivo y en muy pequeña proporción por el riñon; esto sucede independientemente de la clase de sal que se emplee, de la vía de administración y del animal de laboratorio. HARNACK habla de una



circulacion del manganeso, consistente en absorcion ~~por~~ el intestino y nueva eliminacion por el intestino.

Significacion para la eliminacion tiene tambien la bilis; en cambio la leche no parece desempeñar ningun papel.

Cobalto y Niquel..- La eliminacion se hace principalmente por heces y en proporcion mucho menor por orina y bilis. Parece que la eliminacion por la orina no se consigue mas que cuando el metal alcanza elevadas concentraciones en la sangre. Con esta opinion coinciden diversos autores (KLETZINSKY, AZARY, BERGERE y MAYNCON, CHITTENDEN y NOURIS, LE GOFF).

La eliminacion por bilis es aceptada por unos (WICKERT, LEHMANN), negada por otros (MASCHERPA). Los trabajos existentes no se han realizado indudablemente de forma bastante sistemática para dejar conocer el comportamiento dominante. Sin

embargo, las cosas parecen ocurrir así: La parte eliminada por la bilis puede ser mucho mas pequeña que la directamente eliminada por el intestino, como se deduce de las investigaciones de MASCHERPA. Si se aceptan entonces los hechos que se desprenden de los trabajos de LEHMANN, segun los cuales con pequeñas cantidades de níquel la concentracion en la bilis puede hasta ser mayor que en orina, parece comprensible que, bajo determinadas circunstancias, la eliminacion por la orina sea tan pequeña que haya pasado desapercibida para muchos investigadores. Mientras que el higado y la mucosa intestinal toman de la sangre y eliminan el metal siempre regularmente, el riñon elimina por la orina, en presencia de grandes concentraciones en sangre, una cantidad proporcionalmente mayor que en presencia de huellas. Así ocurre, que al administrar oralmente pequeñas cantidades de níquel, aparece en tan pequeña concentracion en

la orina que no es demostrable con los análisis de insuficiente metódica, lo que ha conducido a la opinión de que no tenía lugar la absorción.

La orina se colorea de pardo por la eliminación del cobalto sin que se conozca exactamente la sal que se forma.

## **E. P A R M A C O D I N A M I A**

- a) ACCION SOBRE LOS ORGANISMOS INFERIORES (Bacterias, levaduras, infusorios y hongos).
- b) ACCION SOBRE ORGANOS Y SISTEMAS (Local, sobre aparato digestivo, sangre y organos hematopoyéticos, aparato circulatorio, sistema nervioso, metabolismo, sistema urepoyético, hígado y aparato genital).

PRESENCIA Y ACCION EN LOS ORGANISMO INFERIORES.- La presencia de acúmulos de Mn se ha podido observar en las plantas acuáticas inferiores. Una diatomea marina (Cocconesi), que vive como epifito sobre una clase de cladáfora contiene un depósito de hidrato manganoso. La cladáfora carece de Mn. PEKLO opina que el hidrato manganoso debe su formación al bicarbonato manganoso del agua marina, una vez que la diatomea ha asimilado su ácido carbónico.

También tienen gran cantidad de Mn los crenotrix e infusorios. Parece que el Mn está raramente disuelto en el agua en cantidad suficiente por lo que bacterias especiales como el crenotrix manganífera se encargan de precipitarlo como óxido.

77

Ciertas bacterias producen sales manganosas semejantemente a como las bacterias del hierro producen sales ferrosas. BEIJERINK describe el bacilo mangánico como una nueva ferrobacteria.

Así mismo los hongos pueden colorearse en pardo negrusco en cultivos de manganeso como le ocurre al *pápulespera mangánico*.

Respecto a la acción, BOKORNY investigó la toxicidad de las diferentes sales metálicas sobre las células vivas y hace resaltar lo notablemente que a este respecto se separan las sales de Mn de las demás. Por el contrario se han observado numerosos influjos estimuladores del Mn.

**Bacterias.**- El Mn no tiene apenas la llamada acción oligodinámica, es decir la que daña la vitalidad de las células y hongos. Favorece como  $\text{SO}_4\text{Mn}$  la nitrificación de las bacterias del suelo; facilita la acción oxidante de las bacterias de la fermentación acética.

El Co y Ni poseen la acción oligodinámica de los metales pesados no fuerte, pero sí claramente manifestada. Según BEHRING, el níquel metálico y en pequeña proporción las monedas de níquel colocadas sobre placas de gelatina impiden el crecimiento de cultivos incluso en un pequeño círculo alrededor del mismo.

PAUL y KRONIG han hallado que la acción desinfectante de las soluciones de sales metálicas no depende solamente

de la concentración, sino de las propiedades específicas de la sal y del medio de disolución. Para las sales solubles de Co y Ni esa acción desinfectante es débil. Las sales complejas tienen menor eficacia que las sencillas, lo que concuerda con lo que se ha dicho al hablar de la albúmina y células.

El cloruro de cobalto se muestra más fuerte que el de níquel, pero éste actúa más fuertemente que las otras sales de cobalto. Especialmente falta de eficacia se muestra el esmalte.

Según RONDONI, los bacilos tuberculosis muestran una fuerte sensibilidad frente a los cloruros y sulfatos de Co y Ni, que demuestra comparándolos con sublimado, el



qualactua frente a los bacilos tubercúleses solo de dos a cuatro veces más fuerte que las sales de Ni y Co, y frente a otros bacilos de diez a doce veces más fuerte.

Células de levadura.— El Mn favorece todas las fermentaciones por levaduras (alcohólica, etc.).

El Ni metálico impide la vida de las células de levadura, según KILLING, pero no, según MARBOE, que dice que se pueden emplear vasos de níquel como recipientes de fermentación.

El nitrato de cobalto impide el crecimiento de la levadura de cerveza, pero no influye sobre el proceso de fermentación.

Infusorios.— Para los infusorios el Ni y Co son también más tóxicos que el Mn. Según BOKORNY, con sulfato de níquel al 0,0001 %, los infusorios viven; al 0,001 %, mueren en 24 horas. Con nitrato de cobalto, al 0,01 %, viven; al 0,1 por ciento, mueren en una hora. A estas concentraciones es todavía inócuo el manganeso.

Hongos del moho.— Se ha investigado la acción sobre el *aspergillus niger*, *penicillium glaucum*, etc.,

El Mn favorece el desarrollo del *aspergillus*, especialmente la formación de conidios.

El Co y Ni producen una prologación del tiempo de germinación y crecimiento, un descenso inicial del proceso germinativo, retroceso del peso seco y modificaciones for-

mativas diferentes. Se puede decir que modifican el metabolismo de los hongos, probablemente por espesamiento de las capas exteriores del plasma con lo que dificultan la ingestión de alimentos.

**ACCION SOBRE ORGANOS Y SISTEMAS.- Acción local.-** La piel permanece sin variación al contacto con manganeso metálico o con sus sales insolubles. Las sales solubles pueden extraer agua de la piel y quizá ceder una parte de ácido.

Manifiestas modificaciones se muestran con la aplicación de sales solubles de manganeso en sitios desprovistos de epidermis; se produce entonces una acción astringente. En la superficie de las úlceras disminuye la secreción. En solución concentrada pueden las sales solubles inorgánicas servir como cáustico débil. Todo esto ocurre análogamente con el hierro. HUNKE, en su libro de toxicología, considera las sales solubles de manganeso como cáusticas. Igual opina ERBEN en el suyo. En inyección tanto subcutánea como intramuscular produce

dolores; tanto si se emplea citrato complejo como cloruro, se forman abscesos e infiltrados; como estas sales no actúan sobre la albúmina se piensa que estos efectos sean debidos a la difícil absorción del metal. Sin embargo, aun para la misma sal varían los efectos según la sensibilidad y el individuo (conejo, perro).

El cobalto y níquel solo en forma trivalente (que es muy poco estable), son albúmino precipitantes; esto explica el que con las sales bivalentes, que son casi las únicas empleadas con fines de ensayo, no se observe casi ninguna acción local. Solo GWILIN ha descrito fuertes dolores, por la administración subcutánea de cloruro de cobalto seco, pero se suponen debidos a la acción caústica de la sal inorgánica.

El repetido contacto del níquel con la piel da lugar a una

peculiar acción local, la llamada "sarna del níquel", que se manifiesta en los trabajadores de establecimientos de níquelado; de ella nos ocuparemos al hablar de la intoxicación. Pero algo ~~se~~ semejante no se ha observado hasta ahora ni con el cobalto ni con otros metales que se emplean para galvanización.

Aparato digestivo. El manganeso se elimina por la mucosa digestiva aun cuando ~~se~~ haya administrado parenteralmente y puede ejercer acciones secundarias. Aunque no hay acuerdo entre los observadores parece que en general se producen hiperhemia capilar en ocasiones, inflamación y hemorragia.

Uno de los síntomas mas llamativos que produce la inyección intravenosa de una sal de cobalto o de níquel es el aumento del peristaltismo intestinal, que puede observarse en los

corajes a través de la pared abdominal y que se exterioriza por una diarrea que comienza siendo de heces formadas y pueden llegar a ser líquidas. En los perros y gatos se producen vómitos.

Los fenómenos digestivos tienen gran semejanza con los de la intoxicación por el arsénico, por eso se creyó en una parálisis de los capilares intestinales. En la autopsia se encuentra hiperemia capilar de la mucosa del estómago, píloro y yeyuno y numerosas equimosis. El estómago presenta siempre un cuadro completamente característico: grandes superficies de mucosa, principalmente cardias y curvatura mayor, son de color rojo vivo, mientras el resto presenta aspecto normal. Muchas veces existen en estos sitios también úlceras que muy a menudo están cubiertas ~~XXXXXXXXXX~~ con una masa mucosa

espesa, negrusca, formada de sangre epitelio y moco.

¿Esto es consecuencia de una parálisis capilar por acción general del metal desde la sangre o por acción local del metal al eliminarse? No se sabe. Una experiencia de HENDRYCH y WEDEN no pudo demostrar la presencia del metal en el intestino

Sangre y órganos hematopoyéticos.— Se han determinado las variaciones que la sangre experimenta en el contenido de gases por la acción del manganeso. Solo cuando hay graves manifestaciones de intoxicación se encuentra el ácido carbónico ~~HAZAR~~ descendido; en cambio aumenta el oxígeno, por lo que parece evidente que el manganeso desempeña un papel como vector de oxígeno y como sustancia activadora de distintos procesos orgánicos.



También se ha investigado el contenido en glutatión que parece aumentar a las primeras dosis para disminuir con las sucesivas por debajo del valor inicial.

El pH de la sangre aumenta según la mayor parte de los investigadores.

Las investigaciones sobre la acción hemolítica muestran que el manganeso en altas concentraciones ejerce una acción frenadora, mientras que en soluciones isotónicas o en estado coloidal el manganeso no influye en la hemólisis.

La coagulación de la sangre es impedida por el manganeso probablemente por alteración del profermento, pues la coagulación se produce si se agregan sustancias que precipitan el manganeso, como el fosfato disódico. Sin embargo, diferencias de concentración condicionan diferencias en los resultados que

se obtienen.

La mayor importancia alcanza la cuestión de si el manganeso a semejanza del hierro, tiene influencia sobre la formación de la sangre. A pesar de ser numerosísimas las investigaciones sobre tal asunto y del tiempo transcurrido desde la primera investigación que realizó HANNON, en 1849, sigue siendo prematura la contestación a este problema.

Al lado de ensayos que muestran un resultado favorable sobre la formación de glóbulos rojos y de hemoglobina (PETREQUIN, DESIERRE, MANFRONI, CASO, PETRANYI, etc., entre los antiguos, y TITUS y CAVE, GOERNER, etc., entre los mas recientes), existen otros completamente negativos (BUCHHEIM, GARROD, OETTINGEN y SOLLMANN, ORENT y MC CALLUM, etc., entre los antiguos;

WHITTLE, ROBOCHNIT-ROBBINS, LEWIS y WEINBERG, SKINNER, PETERSON y STEENBOCK, etc., entre los mas recientes).

De importancia toxicológica son los trabajos de SCHWARZ y PAGELS que, en los gatos mediante pirolusita y manganosa, producían al principio un aumento de hemoglobina y eritrocitos, que después de un prolongado empleo descendían bajo lo normal.

Estos mismo autores, en el hombre (trabajadores intoxicados por manganoso), encontraron también aumento del número de glóbulos rojos hallando en la mayoría de los casos un valor de seis millones y llegando en algunos hasta 8,5 millones ~~de glóbulos rojos~~; de aquí la importancia del recuento globular para un diagnóstico precoz de la intoxicación. También DAVIS y HUEY, así como BAADER encontraron en los trabajadores de

manganeso hiperglobulia en una primera fase.

En el hombre han sido hechos recientemente ensayos terapéuticos también con muy variable éxito. LENOIRE, BUTTERSACK, GHEE, FALUDI, etc., lo creen útil; BARBARA, REIMANN y FRITSCH, lo consideran en cambio sin acción.

En definitiva, el valor clínico del manganeso sobre la formación de la sangre aparece inseguro. No debe admirar esta discordancia en las opiniones, puesto que al manganeso le falta la propiedad que tiene el hierro de pasar de sal ferrosa a férrica, es decir de bi a trivalente y por tanto de cambiar fácilmente en el organismo de grado de oxidación y de clase de combinación. El destino de todas las sales de manganeso consiste en pasar mediante reducción a una sal estable. In vitro, también

se puede demostrar esta diferencia entre el hierro y el manganeso con un sencillo experimento: Se añade a sangre desfibrinada fresca cloruro ferroso, entonces el color rojo claro de la oxihemoglobina se transforma en un color obscuro que se debe a la oxidación que experimenta el hierro, pasando de bi a trivalente y que al mismo tiempo se une con la hemina para formar metahemoglobina. En cambio si a la sangre se le añade cloruro manganeso, permanece de color rojo claro lo que muestra que el manganeso no puede pasar de bi a trivalente.

La misma persistencia del color rojo claro de la sangre desfibrinada se obtiene cuando se <sup>le</sup> agrega una solución isotónica de cloruro de cobalto o de níquel. Esto es debido a que, de ma-

nera aun no bien aclarada, se impiden los cambios que normalmente tienen lugar en la sangre y respectivamente en los glóbulos rojos (transformación de la oxihemoglobina en hemoglobina reducida y finalmente en metahemoglobina).

También lo mismo que el manganeso se apartan el cobalto y níquel de la acción hemolizante y coagulante que según la concentración tienen la mayor parte de los metales pesados sobre las suspensiones de glóbulos rojos, en el sentido de que no se produce hemolisis, sino que enseguida se producen transformaciones en las células y fijación de las que se conservan bien.

HÖBER ha comprobado que la hemolisis por narcóticos es impedida por la adición de cloruro de cobalto o de níquel de la misma manera que por los metales alcalinotérreos. En cambio,

La hemolisis por hipotenia es favorecida por el cobalto y el níquel en oposición al cloruro cálcico.

Igualmente especial es el hallazgo de SIEGLER que encuentra tan modificado el suero humano normal y su ultrafiltrado por la adición de manganeso, níquel y cobalto metálicos que dan una reacción de WASSERMANN positiva cuando ésta se ejecuta con la modificación del Maternilch.

También la destrucción de plaquetas y la consiguiente coagulación es impedida por las sales de manganeso, cobalto y níquel.

En caballos y cabras que se inmunizan contra la toxina diftérica aumenta considerablemente el contenido en antitoxina del suero si se inyecta intravenosamente cloruro de manganeso o de cobalto, por aquel mas que por éste.

Para comprender la acción sobre los órganos hematopoyéticos conviene separar dos funciones: una, la síntesis hemoglobínica, otra, la eritropoyesis. El hierro influye sobre ambas funciones. El manganeso, cobalto, níquel y cobre solo la eritropoyesis por excitación de la médula ósea.

WALTNER, BEARD y MYERS obtienen una policitemia por cobalto en las ratas crecidas y algo viejas; en las ratas jóvenes anémicas por dieta de leche con hierro, se produce policitemia solo si el cobalto se da con cobre, mientras que el níquel es ineficaz (ORTEN y colaboradores). Para MYERS y BEARD, ~~EXPERIMENTAL~~ en las ratas jóvenes anémicas, el hierro con cobalto no produce mejor regeneración que el hierro solo; también la adición de cobre es débilmente eficaz. En cambio, la regeneración produci-



da por el hierro es acelerada por el níquel, sino de manera especialmente fuerte, sí claramente.

MASCHERPA, de sus experimentos en perros, cree poder aceptar que el cobalto es capaz de suplir al hierro en la molécula de hemoglobina; en los restantes animales la acción es solo excitadora de la médula ósea; pero esta suplencia del hierro por el cobalto en la molécula de hemoglobina es improbable y así, hablan también en contra de ella los experimentos de SCHULTZE, que encuentra fundamentalmente diferentes los resultados en los animales jóvenes y adultos: en las ratas jóvenes y anémicas el cloruro de cobalto hace aumentar el número de glóbulos rojos, pero la cantidad de hemoglobina desciende rápidamente. El clo-

ruro de níquel produce un rápido aumento de glóbulos rojos, pero una lenta elevación de la cantidad de hemoglobina que no llega a alcanzar el valor inicial. En las ratas adultas el cobalto produce aumento de eritrocitos y hemoglobina sobre el valor normal; el níquel no muestra ninguna influencia sobre el cuadro hemático.

La explicación de esta diferencia es la siguiente, según SCHULTZE; en los animales jóvenes a consecuencia de la falta de metal falta la excitación de la médula ósea y sobreviene la anemia. Ahora bien, la excitación de la médula ósea por cualquier metal conduce a la formación de glóbulos rojos, pero por la falta de hierro no puede formarse hemoglobina y por esto desciende su valor. En cambio los animales adultos poseen reservado de hierro y aunque falte metal en la alimentación no se hacen ané-

nicos. Con la excitación del sistema hematopoyético, como especialmente parece ocurrir con el cobalto, pueden formar bastante hemoglobina desde las reservas de hierro, así que el aumento de eritrocitos y de hemoglobina van paralelos y eventualmente incluso pueden subir sobre el valor normal.

Aparato circulatorio.- EXHAHA Corazón,- Con el manganeso hallaron ROBERT y también CALIEBE, utilizando el corazón de la rana tanto suspendido in situ como aislado, un pasajero aumento del trabajo seguido de retardo en los latidos, y irregularidades en la contracción y finalmente ~~parada~~ del corazón en diástole que de tiempo en tiempo es interrumpida por series de contracciones. Durante la parada el corazón es excitable mecánicamente; la atropina no influye sobre

él, pero si influyen, por lo menos pasajeramente, el alcanfor y la fisostigmina. Esto hace suponer que el manganeso actúa paralizando el seno (producción de la excitación) y la conductibilidad, pero que no actúa sobre la excitabilidad del ~~SINUS~~ ~~ORGANUM~~ músculo cardíaco. No hay acuerdo sobre si se trata de excitación del vago.

Los ensayos se hicieron con cloruro y sulfato, aunque éste es poco adecuado por ser difícilmente absorbible.

En general se pueden considerar en el efecto del ~~MANGANESUM~~ cobalto y níquel sobre el corazón los mismos estadios que en la intoxicación.

1º. Estadio: Inicial. Caracterizado por ligera depresión del pulso (fase depresiva).

2º. Estadio; Excitación. Se produce además de la excitación

un aumento de la frecuencia del pulso a consecuencia de la acción sobre el simpático.

III. Estado: paralítico. Caracterizado por una parálisis de los centros cardíacos primarios (seno), retardo del pulso (consecuencia de la vagotonia) y finalmente latidos hétérotópicos y parálisis total.

Esto se deduce de experimentos hechos por YOSIDA utilizando el cloruro de cobalto en ranas preparadas según el método de WILLIAMS. Si las concentraciones son fuertes se puede pasar directamente del primero al tercer estado.

El punto de ataque del cobalto en el corazón está primeramente en las terminaciones simpático-motoras que excita y mas tarde en el mismo músculo cardíaco.

De ensayos comparados deduce ROBERT que la parada del corazón se produce con el manganeso antes que con el hierro, níquel y cobalto, lo que no ha podido ser comprobado por WOHLWILL.

Bajo determinadas condiciones pueden el cobalto y el níquel tomar el papel fisiológico de los cationes bivalentes (calcio y magnesio). Así, ROBER consiguió que corazones paralizados por el potasio volvieran a latir lo mismo por calcio que por cobalto y níquel, pero solo si había pequeñas cantidades de calcio (0,01 % de  $\text{Cl}_2\text{Ca}$ ) en el líquido de perfusión; en cambio, el corazón paralizado con sodio no se puede influir por ~~XXXX~~ sustitución del calcio con cobalto y níquel.

En general resulta el níquel mas tóxico sobre el corazón que el cobalto.

Presión y vasos. - Los tres metales son hipotensores, pero

mientras que el manganeso y cobalto son vasodilatadores el níquel es vasocensor.

Los ensayos hechos en perros y conejos por LASCHKEWITZ y los análogos efectuados por ROBERT, demuestran por inyección intravenosa de cloruro y sulfato de manganeso, un descenso de la presión sanguínea. Por inyección subcutánea, sube al principio algo la presión a consecuencia de la acción local y solo desciende después de una media hora. La muerte se produce por parálisis de la respiración mientras el corazón late todavía débilmente.

El descenso de presión y retardo del pulso se deben a parálisis vasomotora; la acción paralizante vasomotora es central.

Para ROBERT la serie de fenómenos en los animales de sangre caliente es la siguiente: excitación del cerebro (convulsiones); parálisis del cerebro (parálisis de los centros ~~vasomotores~~ res-

piratorio y vasomotor), y parálisis de los ganglios cardíacos.

En general todas las observaciones coinciden en una acción vasodilatadora del man aneso. ROBERT encuentra la sal compleja de citrato dilatadora de los vasos del riñón del perro y cerdo. CALIEBE ensayó el cloruro por el método de LAWEN-TRENDELENBURG, encontrándolo dilatador al 1/100000 y ligeramente vasoconstrictor al 1/10000.

La acción del cobalto y níquel fué comparada desde los mas antiguos ensayos con la del arsénico por suponerse que los fenómenos digestivos eran debidos a una parálisis de los capilares del esplácnico. Pero también han sido comprobados trastornos vasculares en otros territorios (enrojecimiento de oreja y pata de la rata, de la oreja del conejo, etc.). COPPOLA cree sin embargo que el níquel es vasoconstrictor por paralizar los va-



sodilatadores. Esta acción se hace visible especialmente en los vasos dilatados por la antipirina que se contraen por el níquel; en cambio, solo lentamente dilata la antipirina los vasos estrechados por el níquel.

LE COFF comprobó en el hombre los hallazgos vasculares que mencionamos para la rata y el conejo, pero solo con el cobalto (inyección intramuscular de 1-5 cgr. de cloruro de cobalto) y no con el níquel. Se produce enrojecimiento de cara y orejas con sensación de calor. Al mismo tiempo se produce un descenso de la presión sanguínea. El descenso de presión es debido, según STUART, a la dilatación del territorio del esplácnico, pues la compresión del vientre y la excitación eléctrica del simpático cervical producen una elevación persistente de la presión sanguínea. Si así fuera, la dilatación vascular se-

ría consecuencia de una parálisis de los centros vasomotores. Así se podría explicar el descenso de presión con el níquel a pesar de la vasoconstricción.

Sistema nervioso.- Los tres metales actúan sobre el sistema nervioso produciendo fenómenos que principalmente se caracterizan del lado del sistema nervioso central. Consisten en parálisis general interrumpida por un corto estadio de excitación, pero solo se presenta después de determinadas dosis. Después de la inyección intravenosa de cloruro de cualquiera de estos metales o de sal compleja de citrate se producen convulsiones, si la inyección fué rápida pudiendo llegar a la muerte; si la inyección fué lenta se presenta una parálisis durante la cual hay movimientos convulsivos, epileptiformes y coreáticos, pe-

ro faltan los voluntarios. Al hablar de la intoxicación por el manganeso se vé que en la aguda los fenómenos nerviosos son inespecíficos y no tienen diferencias que los separen de los otros paralizantes centrales del sistema nervioso, siendo particularmente semejantes al magnesio. En cambio los fenómenos de la intoxicación crónica por el manganeso tienen carácter específico.

En cuanto al sitio de la excitación, si el cerebro o la médula parece desprenderse de los experimentos de STUART que sea la médula, pero faltan suficientes investigaciones. Aun cuando se han hecho muchos experimentos en animales para analizar mas de cerca la acción sobre el sistema nervioso no se consigue en ellos siempre producir fenómenos nerviosos centrales, tal vez porque no se acierta con la sal o con la dosis o porque

no se administra bastante tiempo, pero tambien por que hay una diferencia de disposicion entre los animales y el hombre igual que ocurre, según ha demostrado LANGECKER, con el cornezuelo de centeno.

Metabolismo.— La influencia del manganeso sobre el crecimiento ha sido investigada valiéndose en la mayor parte de ratas, ratones y cerdos a los que se alimentaba con dietas especiales bien fue a de leche solo para hacerlos anémicos, bien sin vitaminas, etc., ya agregándoles sales de manganeso. No hay acuerdo en los resultados obtenidos por los diversos autores que se han ocupado de este asunto (LEVINE y SOHM, HARGU<sup>(SKINNER)</sup>, etc.). Sin embargo, la mayoría parece considerar al manganeso como indispensable para el crecimiento y en todo caso resulta que si no se puede afirmar que siempre el manga-

neso lo favorezca nunca en cambio lo perjudica y puede en muchos casos ser beneficioso.

El metabolismo mineral se favorecería por el manganeso aumentando a consecuencia de su administración el contenido en calcio fósforo y hierro.

Es insólito que los metales influyan agudamente sobre el metabolismo y en efecto el de los hidratos de carbono no se modifica por el manganeso. (TRACHENKO) En cambio el cobalto y el níquel ~~интересны~~, éste en menor proporción que aquel, deben jugar en el metabolismo hidrocarbonado un papel en cierto modo fisiológico. BERTRAND y MACHEBOEUR han demostrado que ambos metales existen en rica proporción en el hígado y bazo de los individuos sanos mientras los demás órganos tienen solo indicios; también comprobaron que los preparados de insulina tienen un gran con-

tenido en cobalto y níquel pareciendo estar su eficacia en clara proporción con la cantidad que contienen de ambos metales. En cambio el hígado y páncreas de los diabéticos tienen, según BERGONZINI, ínfima cantidad de ambos metales. Por todo esto se supone que estos metales actúan como catalizadores de la acción insulínica.

Los primeros autores citados hicieron ensayos sobre la acción del cobalto y níquel en la diabetes del conejo y extendiendo sus investigaciones al hombre emplearon pequeñas dosis de estos metales en el tratamiento de la diabetes humana; encontraron en algunos casos mejoría de los síntomas con disminución de la eliminación de azúcar y descenso de la glicemia. Este resultado en el hombre es negado por otros autores (LABBE,

ROUBEAU y NEPVEUX, SERIO y BONGIOVANI, etc.). También los primeros en-sayos son controvertidos (MAGENTA, CASO, etc.). Estas discusiones hacen pensar que si existe acción del cobalto y níquel sobre el metabolismo hidrocarbonado debe ser solo mínima.

Durante la intoxicación aguda por el manganeso, cobalto y níquel se observa como acompañante de colapso un descenso de temperatura, pero ésta debe ser producida por acción sobre el centro termoregulador y apenas si por frenación del metabolismo y de la formación de calor. En cambio el manganeso coloidal produce fiebre, aumento de leucocitos y presencia de la reacción al indofenol. También la intoxicación crónica se acompaña de fiebre que precede a la muerte.

111

Sistema ureopoyético.- ROBERT ha demostrado que todos los metales pesados del grupo (hierro, manganeso, cobalto, níquel) lo mismo que producen diarreas producen aumento en la ~~MI~~ emisión de orina que es diluida con cilindros hialinos y glóbulos rojos en el sedimento. Si la intoxicación es mortal se encuentra albúmina. Esta poliuria se acompaña de intensa sed y se produce tanto por inyección intravenosa de sales sencillas como por la administración per os y subcutánea de estas mismas y de las complejas; la diuresis se mantiene durante 24 horas.

Anatomopatológicamente se encuentran todos los caracteres de una nefritis parenquimatosa que puede curar o transformarse en esclerosis renal. Para ROBERT estos metales irritan al riñón en mayor o menor grado al eliminarse y producen lo que él



llama "rínón metálico". Sin embargo, HENDRYCH y KLINESCH no pudieron comprobar en sus experimentos con el manganeso esta nefritis y creen que los fenómenos inflamatorios encontrados por ROBERT dependen de otra causa.

Hígado.— Tantas son las comunicaciones sobre modificaciones anatomopatológicas sufridas por el hígado bajo la acción del manganeso sobre todo en la intoxicación subaguda que puede considerarse a dicho metal como perteneciente al grupo de aquellas sustancias que producen con seguridad experimentalmente cirrosis de hígado; en efecto para ello se utiliza en patología experimental.

En el perro, después de inyección subcutánea de sulfato de manganeso se encuentra inflamación y degeneración del hígado

con aumento de la secreción de bilis (GMELIN, ROBERT).  
Con respecto a estos síntomas, semeja la acción del manganeso sobre el hígado a la del fósforo. Diversos autores observan ictericia. HANDOVSKY encuentra sobrecarga grasienta que se inicia en las células estrelladas de KUPFFER y se extiende a las demás células.

Gran interés tienen los experimentos de HURST y HURST para averiguar si la cirrosis hepática producida por el manganeso se acompaña de modificaciones en el sistema nervioso central principalmente en el núcleo lenticular a semejanza de lo que ocurren en la enfermedad de WILSON. Emplearon para ello el cobaya y el conejo; con el primero los resultados no se pueden comparar con los de la cirrosis hepática humana, con el

conejo en cambio las modificaciones son sorprendentes semejantes. De todas maneras no pudieron encontrar algún punto de apoyo para calazar la cirrosis del hígado con las modificaciones del sistema nervioso central.

Aparato genital.— Según experiencias de ORENT y MC COLLUM, el manganeso contribuye al desarrollo y maduración de los órganos genitales y emiten la hipótesis de que estimula la producción de la hormona del lóbulo anterior de la hipófisis que es esencial para las glándulas mamaria y testicular. Las observaciones de EADENE WADDELL, STEENBOCK y HART deducen conclusiones semejantes.

7

**F. T O X I C O L O G I A**

**INTOXICACION AGUDA. INTOXICACION**

**CRONICA. TOXICIDAD COMPARADA DEL**

**MANGANESO, COBALTO Y NIQUEL (1º.**

**Según la clase del animal. 2º. Se-**

**gún el grado de oxidación, y 3º.**

**Según la clase de anión).**

**INTOXICACION AGUDA.- En los animales poiquilotermos.- Manganeso.**- El manganeso se comporta como un paralizante nervioso de tipo central cuando se administra a la rana. Los autores que han estudiado esta acción del manganeso (LASCHKEWITZ, HARNACK, ROBERT, WOHLILL) coinciden en que no influye el anión, es decir la clase de sal. El cuadro es el siguiente: Inmediatamente después de la inyección están los animales tranquilos y se mueven con torpeza; pasados algunos minutos cesan los movimiento voluntarios. Los latidos cardiacos se retardan y pueden llegar a cesar por parálisis del corazón en diástole. La excitabilidad muscular directa o indirecta se mantiene, pero no hay vómitos ni sacudidas musculares fibrilares.

Según MARTI, los centros son paralizados según la siguiente serie; Cerebro, mesocéfalo, centros del equilibrio, reflejos espinales y centro respiratorio.

Cobalto.— En la rana, la inyección de cinco a nueve miligramos de citrato de cobalto y sodio produce primero oscurecimiento de la piel. Los animales permanecen en su mayor parte largo tiempo echados, quietos, con los ojos cerrados y se mueven ante excitaciones externas de manera torpe. Poco a poco toman posición peculiar aunque no característica y sobrevienen convulsiones tónico-clónicas. Después de mayores dosis la respiración se hace pronto irregular. Con dosis mortales se produce paresia y completa parálisis de las extremidades; además se presentan convulsiones y tétanos. Finalmente, cesa la respiración y en último término la actividad cardíaca.

Este cuadro es descrito semejantemente por HUBNER, BOCK, STUART, AZARY, etc., y todos coinciden en que no influye el anión o clase de sal.

En nuevas investigaciones ha descrito YOSIDA tres estadios en el curso de la intoxicación: Inicial, de excitación y parateparalítico. Estos estadios no se diferencian cualitativamente si se emplea cloruro o citrato complejo, sino cuantitativamente consistiendo en que el cloruro actúa mucho más intensa y rápidamente que el complejo.

**ETAPA 1ª. Estadio: Inicial.**— Comienza de cuatro a diez minutos después de la inyección. Se produce coloreamiento de la piel y un cuadro semejante al de una narcosis ligera: Pérdida de la movilidad espontánea y de la reflectividad, posición bas-

tante característica y ninguna resistencia ante la posición dorsal pasiva. Además se encuentra disminuida la sensibilidad y hay síntomas bulbo-papilo-palpebrales, consistentes en retracción del ojo, cierre del párpado y miosis. La respiración es tranquila y lenta. Al final del estadio se presentan contracciones fibrilares musculares especialmente en los músculos tóraco-abdominales.

2º. Estadio: De excitación.— Se encuentra midriasis (consecuencia de la excitación del simpático), contracciones musculares fibrilares y fasciculares con convulsiones tónico-clónicas y aumento de la reflectividad. La respiración se hace profunda y convulsiva. Después de una o más horas desaparecen estos fenómenos y se presenta el siguiente estadio.



3º. Estado: Pareto-paralítico.— Hay pérdida de reflejos y sensibilidad, aparición de parestias, cesación de la respiración. Finalmente, se produce parálisis completa y muerte. El corazón late hasta la muerte y queda paralizado en sistole.

Níquel.— Los síntomas son casi los mismos que con el cobalto y se pueden también distinguir tres estadios en su acción. Los autores que han estudiado el níquel son: LABORDE y RICHE, COFFOLA, AZARY, STUART, etc.,

En los animales homeotermos.— Manganeso.— En los mamíferos se manifiesta la acción del manganeso por fenómenos de parálisis del sistema nervioso central. Al final de la intoxicación pueden aparecer convulsiones. También pueden participar los aparatos digestivo y circulatorio.

Según STARKENSTEIN, la inyección parenteral de sales de

manganeso bivalente produce, igual que la de sales ferrosas, una parálisis del sistema nervioso central con el cuadro de una narcosis semejante a la del magnesio; pero con el hierro la parálisis entra pronto y dura poco (lo que duran los iones ferrosos en la sangre que rápidamente pasan a férricos, cesando la parálisis). En cambio, con ~~MANGANES~~ Mn (II), la parálisis es duradera porque las sales bivalentes de manganeso son estables in vitro e in vivo.

Entre los roedores o animales que no vomitan, fisiológicamente, (conejo, cobaya, rata, ratón), y los que vomitan (perro y gato), existen diferencias en el cuadro tóxico. La diferencia consiste en que estos últimos tienen vómitos e ictericia, prostración y muerte lenta lo que indica que con los vómitos se

expulsa una buena parte del metal antes de haberse absorbido. En cambio, en el conejo, el cuadro es el de una parálisis progresiva, que comienza por las extremidades posteriores y pasa luego a las anteriores. Finalmente, hay disminución de la reflectividad y parálisis central. A menudo se observan en la agonía convulsiones tónicas y clónicas; también descenso de la temperatura. Hay además fenómenos de excitación en el tubo gastro-intestinal (deposiciones profusas sanguinolentas). El corazón es el último moriens.

Una comparación de la acción entre la rana y los mamíferos hace KUBERT. En los mamíferos, hay un primer estadio de fenómenos de excitación del lado del sistema nervioso (convulsiones, vómitos), mientras que en la rana se desarrolla solo

el estado de parálisis.

Relaciones antagonistas con las sales de manganeso.- El calcio actúa como antagonista del manganeso; igual ocurre con el calcio en la narcosis por magnesio; esto refuerza la analogía que existe entre la parálisis por manganeso y la producida por magnesio (BOUVIERON, FIECHMANN). DORLINCOURT logra hacer ineficaces dosis tóxicas de estricnina inyectando al mismo tiempo sales de manganeso; esto también recuerda a la proposición de emplear la narcosis magnésica contra la intoxicación por la estricnina.

Cobalto.- Inyectado subcutáneamente se producen náuseas, temblor y vómitos. Mas tarde ~~agora~~ aumenta la depresión, el animal ~~rehusa~~ el alimento, tiene diarreas serosas y convulsio-

nes y finalmente muere. El vómito ~~XXXX~~ se presenta tardíamente porque es debido a la excitación que en el estómago produce la eliminación del metal. Según WOHLWILL, el cuadro es semejante al de la intoxicación por el arsénico.

En los animales que no vomitan, se encuentran los mismos síntomas excepto el vómito.

YOSIDA distingue también como en la rana tres estadios;

1º. Inicial: Tres a diez minutos después de la inyección se presenta intranquilidad y más tarde narcosis ~~l~~gera. Los ojos están medio cerrados, las pupilas contrías (por parálisis de simpático cervical) y hay disminución de reflejos. La respiración es lenta y superficial, pero regular. Relativamente pronto empiezan las contracciones fibrilares en los músculos tóraco-

abdominales.

2º. De excitación: Se presenta 15 a 30 minutos después de la inyección. La respiración se acelera, las contracciones musculares fibrilares y fasciculares se han mas fuertes, aparecen convulsiones tónicas y clónicas.

3º. Pareto-paralítico: Estado estuporoso con paresia y finalmente parálisis completa; disminución y luego abolición de reflejos. Lo mismo con la sensibilidad. Finalmente ~~disminución~~ debilitación de la respiración y parada del corazón.

Anatomopatológicamente se encuentra la mucosa del estómago hiperémica, con sangre extravasada e incluso úlceras.

La inyección intravenosa cambia al principio algo, según

observaciones de GHELIN, STUART, HENDRYCH.

NIQUEL: El curso de la intoxicación aguda por el níquel es igual al descrito para el cobalto. También son casi los mismos los autores que lo han estudiado; La única diferencia es que el níquel parece ser mas tóxico que el cobalto.

En el hombre.— No se han descrito casos de intoxicación aguda por el manganeso ni por el níquel. Con el cobalto se ha descrito un solo caso por REMONT y FAYRE. Los síntomas consistieron en dolor de estómago, eructos, vómitos y hematuria con ~~EXHA~~ 5,5 % de albúmina que duró meses. La intoxicación se produjo por respirar en un espacio insuficientemente ventilado polvo del cobalto. Como no se encontró arsénico ni en la orina ni en las heces es justificado creer en una intoxicación

INTOXICACION CRONICA.- Para el hombre tiene importancia práctica la intoxicación crónica por el manganeso y el níquel; la intoxicación crónica por el cobalto tiene solo un valor experimental.

Manganeso.- a) En los animales.- Ni en la rana ni en las aves se consigue producir intoxicación crónica por el manganeso. En los mamíferos la intoxicación crónica se produce con dificultad; si las sales son caústicas se producen trastornos digestivos y sus consecuencias, que no pueden separarse de la acción de las sales de manganeso. También la administración prolongada de sales no caústicas, como la sal doble de ácido cítrico, no se soportan sin trastornos locales. Si se aplica parenteralmente se producen en el sitio de aplicación, aun-



que la sal no sea cáustica, infiltrados dolorosos y se forman abcesos; también se obtienen lesiones de hígado.

b) En el hombre.- Manganismo.- El manganismo fue descrito por primera vez por COUPER, en 1851, en los ~~MINEROS~~ obreros de una fábrica que utilizaba ~~EN~~ la pulverización de la manganesa para obtener polvo de plomo; los obreros estaban cubiertos con una capa de dióxido de manganeso y los fenómenos descritos por este autor consistían en parálisis musculares. Olvidada esta descripción se llamó nuevamente la atención sobre el manganismo por EMBDEN y JAKSCH, en 1901,

Causas de la intoxicación.- La causa más frecuente es el cribado y molido de la manganesa en los molinos de manganesa. También otros minerales de manganeso pueden producirla. En Alemania existen molinos de manganesa en Hamburgo y Turingia.

Cuanto más fino es el polvo, mayor es el peligro de intoxicación. A su vez se presenta en los obreros mezcladores que trabajan en la industria de confección de baterías para lámparas de bolsillo; Estos obreros están sin protección durante horas en una nube espesa de polvo de grafito y de manganeso. Finalmente, la intoxicación puede presentarse en la industria del acero de manganeso.

En opinión de la mayor parte de los autores, el polvo es ingerido por los pulmones como bióxido de manganeso y transportado, quizás como aluminato de manganeso, a la sangre. Lo que da toxicidad es el contenido en óxido de manganeso.

Predisposición.— Parece que no todos los trabajadores enferman igual, sino que solo lo hacen una pequeña parte, principalmente los alcohólicos, lo que está en relación con la acción

que sobre el hígado presenta el manganeso en los ensayos de intoxicación crónica experimental.

Curso.— La intoxicación se desarrolla después de un espacio de tiempo que oscila de tres meses a un año. El curso es progresivo si los trabajadores permanecen en el trabajo; al alejarlos, el pronóstico es desfavorable quoad functionem y favorable quoad vitam.

Comienzan los pacientes quejándose de sensación de golpe en las piernas y lomos, falta de energías, debilidad, sensación de pesadez en piernas y brazos, edema en las extremidades inferiores y fácil cansancio, que, según CHARLES, es producido probablemente por los grandes esfuerzos necesarios para realizar los movimientos contra los músculos antagonistas hipertróficos.

Pronto aparecen los síntomas de retro y propulsión. Los en-

fermos caen en los ensayos de ir hacia atrás, al cerrar los ojos o tambien repentinamente, estando de pie, van hacia atrás sin notar el mas minimo sentimiento de vértigo. Tambien al detenerse o al girar se presenta retropulsión. Todos los enfermos tienen al marchar una tendencia a dispararse hacia delante. Tambien se ha descrito lateropulsión (MEGGENDORFER). El primer paso lo dan los pacientes precipitados con clara propulsión al hacer un giro rápido se producen fuertes oscilaciones; algunos deben correr para no caer hacia delante. Al subir escaleras tiene el enfermo que tomar dos o tres peldaños de una vez.

Un sintoma precoz, característico tambien, es el temblor, que puede afectar al cuerpo entero, un lado, solo los brazos (por ejemplo en el sentido de una pronación-supinación) o las piernas. El temblor es análogo al de la parálisis agitante.

Tambien se observa reir y llorar espasmódico sin motivo.

En el curso de la intoxicación se desarrolla un grave trastorno de la marcha. Los enfermos andan con las piernas rígidas, hacen movimientos lentos, torpes, solo con ayuda; dan pequeños pasos en los que los pies se levantan del suelo con esfuerzos. Los pasos no se acompañan de movimientos pendulares de los brazos. Subir escaleras causa dolores porque los enfermos no pueden levantar alto las piernas.

Tambien pueden afectarse los movimientos de los brazos; los enfermos manifiestan no poder hacer ningún movimiento amplio (peinarse, extender mantecilla sobre una rabanada de pan, partir leña, limpiar botas). La fuerza está en los casos graves siempre disminuida.

En la palabra presentan los siguientes trastornos: Hablan

con voz monótona, sin fuerzas; la articulación es no clara y a ratos se observa una clase de logoclonia. Al hablar alto se repite el primer sonido como en el tartamudeo.

En la escritura se puede mostrar trémores en los dedos y lentitud en los movimientos. El escrito es tembloroso, micrográfico, las letras son cada vez mas pequeñas.

Objetivamente se encuentra rigidez de la musculatura facial (pobreza de mimica).

La actitud del paciente es rígida como en el Parkinson; raros movimientos espontáneos, tonos lentos; resistencia a los movimientos pasivos (rigor). Adiadococinesia.

Sobre la participación de la sensibilidad no hay acuerdo; para unos, estaría alterada (GAYLE, SCHWARZ y GOSSEN), mientras

que para otros seria normal.(SEIFFER, HILPERT, BAADER).

El licuor es normal.

Psiquicamente hay tendencia a la depresion. Risa inmotivada. Se han descrito casos de euforia, paranoia, defectos de inteligencia, etc.

El estado de los demás órganos internos suele ser normal. Se ha descrito salivacion, retardo del pulso, aumento de sudor, trastornos en la potencia. CHARLES encuentra alteracion hepática empleando el test de la lactosa en la exploracion funcional, lo que concuerda con la hepatitis que se produce en la intoxicacion experimental por manganeso administrado parenteralmente.

En los análisis de sangre se encuentra al principio hiperglobulia, mas tarde anemia. SCHWARZ y PAGELs recomiendan como

profiláctico en los obreros de manganeso el recuento globular, fundándose en sus ensayos sobre gatos; en once, de quince trabajadores de manganeso, pudieron encontrar un aumento de glóbulos rojos hasta de ocho millones y medio. Nunca se encuentra aumento de manganeso en la sangre debido a su rápida eliminación; solo algunas personas muestran temporalmente, cuando se les administra peroral, un contenido hasta doble del normal. Estas personas están particularmente predisuestas a la intoxicación, pero raramente se las haya.

Es de valor la observación de SCHÖNBERG de que son frecuentes en la intoxicación por el manganeso los casos de muerte por neumonía, lo que hace sospechar que el manganeso ejerce una influencia perjudicial sobre el pulmón.

El cuadro de la intoxicación por el manganeso es muy caracte-



ristico y por esto ya desde tiempo fue comparado con otras enfermedades del sistema nervioso. Para JAKSCH es semejante a la encefalopatía postgripal ~~EE~~ y a los complejos síntomas amiostáticos. LEHMANN compara el cuadro con la esclerosis múltiple. LOTMAR, con la enfermedad de WILSON. EMBDEN resalta la semejanza con las enfermedades del sistema estriopálido, especialmente postencefalíticas (micropraxia y micrografía). HILFERT opina que se trata de un proceso degenerativo que ataca desde los ganglios de la base hasta la cápsula interna y por esto la semejanza con el cuadro de la meteencefalitis, parálisis agitante e intoxicación por el óxido de carbono. Para FLINTZER los síntomas temblor, rostro de máscara, tartamudeo, trastornos de los movimientos, modificación en la postura general, risa forzada, etc., pertenecen al síndrome palidal hiper-

tónico-quinético; los signos espásticos indican la participación de la cápsula interna; los trastornos vasomotores, somnolencia y secreción sudoral, la participación del suelo del tercer ventrículo. Los trastornos de la potencia serían condicionados por una lesión local de los órganos de la generación.

Anatomía patológica.— Existen pocos hallazgos de autopsia. En los casos obtenidos se ha comprobado aumento de los espacios perivasculares en el núcleo lenticular y en el territorio del tálamo óptico; además, procesos degenerativos de las fibras del rafe.

CASAMAJOR observó en un caso autopsiado nefritis intersticial crónica al lado de una cirrosis del hígado y degeneración de la base del encéfalo. También se han descrito modificaciones degenerativas de las células ganglionares en muchos sitios, es-

pecialmente en el pálido, putamen, núcleo caudal, y menos marcado en tálamo, tubérculos cuadrigéminos y médula.

Tratamiento de la intoxicación.— La terapéutica aconsejada consiste en tiosulfato sódico e hígado, pero hasta ahora se ha seguido sin obtenerse éxito convincente. Por esto tiene mayor importancia la profilaxia, sobre todo la protección contra la ingestión de polvo.

Cobalto.—Las pequeñas dosis de cobalto producirían en el sentir de algunos autores una disminución de peso, detención del crecimiento y otros trastornos (digestivos, poliuria, polidipsia, modificaciones sanguíneas, osteoporosis, etc.), que varían según que el animal utilizado sea perro o rata (experiencias de STUART con citrato de cobalto en perros; de WALTER, con cobalto metálico, en ratas). La diuresis y la sed son debidas a trastornos de riñón que también ha comprobado AZARY con

sales an rgánicas. Sin embargo, LEGOFF no pudo comprobar esto utilizando el cloruro en perros y conejos, y MASCHERPA, en cambio, deduce de sus investigaciones ~~EXHIBIRSE~~ una acción estimuladora del crecimiento y del recambio material (elevación de peso y ahorro de albúmina y de las diferentes fracciones de N, urea, amoníaco, ácido úrico) en los perros con alimentación mezclada con cobalto finamente pulverizado a la dosis de 1,5 miligramos por kilogramo de peso. Esta acción aunque necesitada de más comprobaciones no debe extrañarnos porque ya desde largo tiempo se sabe que las pequeñas cantidades de metal ejercen una influencia favorecedora sobre el metabolismo, lo que se ha comprobado para metal tan tóxico como el mercurio en forma de cloruro mercuríco.

VILLARET y sus colaboradores han encontrado modificaciones

cirróticas del hígado producidas por administración prolongada de acetato de cobalto; después de dos a tres meses, las alteraciones consisten en una reticulosis o proliferación del tejido conjuntivo, mientras que la propia cirrosis (esclerosis) aparece unos meses mas tarde. También esta acción del cobalto sobre el hígado tiene analogía con la de otros metales (manganeso, cobre)

Níquel.— La cuestión de la intoxicación crónica por el níquel tiene mucha mayor importancia práctica que la del cobalto, pues su empleo en los utensilios de cocina suministra una frecuente ocasión de ingerir este metal.

Administrado por es todos los investigadores coinciden en afirmar la inocuidad del níquel, a pesar de estar comprobada su absorción y demostrado el aumento que experimentan en sí el cierto órganos como el hígado, riñón, hazo, y a pesar

de larga administración (hasta siete meses). En los resultados no influye la clase de sal empleada, habiéndose utilizado sales de níquel con ácido orgánico que con las sales que pueden producirse en la cocción con utensilios de níquel. Los autores que esto han hecho opinan que probablemente todas las comidas toman pequeñas cantidades de níquel al cocerse. Tampoco, según WALTHER, influye en el crecimiento en contra de lo que ocurre con el cobalto.

Administrado por vía parenteral, en cambio, da síntomas, en parte de aparato digestivo (vómitos, diarrea, anorexia, adelgazamiento, anemia), en parte de aparato urinario (poliuria, albuminuria, cilindruria) BERNBAUM, AZARY, ROBERT, STUART.

Una forma peculiar de intoxicación crónica por el níquel es la llamada "sarna del níquel" que se presenta en las per-

sonas que trabajan en el niquelado galvánico de utensilios de metal e incluso se citan dos casos, por DU BOIS, de personas que por llevar un reloj de pulsera niquelado en la muñeca presentaban esta dermatitis. Generalmente, los síntomas aparecen entre ocho y veinte días después del contacto con el metal manifestándose ante todo en las manos y en todas las partes de piel no cubierta por los vestidos y consistiendo en un eczema que puede alcanzar desde una ligera tumefacción inflamatoria hasta una erupción pustulosa, acompañándose de fiebre, de eosinofilia (hasta 7 %) y linfocitosis ligera (30 %). Los enfermos quedan sensibilizados, pero parece que no es el ion Ni la causa de la sensibilización, sino una compleja unión con albúmina.

# TOXICIDAD DE LAS SALES DE MANGANESE, NIQUEL Y COBALTO:-

1º. Según la clase del animal. Peces.- Según RICH'T, el manganeso es menos tóxico que el cobalto, níquel, arsenio, cadmio, hierro (III), zinc, cobre y mercurio; por el contrario es más tóxico que los metales alcalino-térreos.

Ranas.- El manganeso, según ROBERT, es más tóxico que el hierro (III), cobalto y níquel, al contrario de lo que establecen las leyes de BLAKE. Las leyes de BLAKE dicen que la toxicidad en el mismo grupo crece con el peso atómico (Mn=54,93; Fe=55,84; Ni=58,69; Co=58,94).

Maníferos.- El gato y perro son más sensibles al citrato de manganeso que los roedores. El perro es el animal más sensible, viéndolo cinco veces más al manganeso que al hierro. También en estos animales a pesar de su menor peso atómico



resulta ser el manganeso el mas tóxico del grupo. El níquel parece ser más tóxico que el cobalto.

2º. Según el grado de oxidación.— En los tres metales la forma bivalente es la más eficaz; es además estable y como tal ~~se absorbe~~ pasan a ella dentro del organismo las demás formas; también es menos ácida y menos coagulante y por esto mejor absorbible que la forma trivalente. Comparando con el hierro ocurre lo contrario, pues en éste la forma estable y mas activa es la trivalente. Comparando con el mercurio, se vé que en éste la forma mercuríca es estable y así se absorbe; la mercuriosa tiene que pasar a mercuríca. Los síntomas de una intoxicación por calomelanos no se diferencian apenas cualitativamente de los del sublimado, sino cuantitativamente, porque no siempre hay condiciones favorables en el organismo para el

paso de la forma mercuriosa a mercurica.

El cuadro cualitativo en la intoxicación aguda por sales de manganeso tampoco es diferente, solo el cuantitativo en relación con la necesidad de que se transformen las sales trivalentes en bivalentes, lo que indica que las tri son menos tóxicas que las bivalentes.

En inyección endovenosa en los conejos se muestran las sales bivalentes de 2,5 a 3,5 <sup>veces</sup> más tóxicas que las trivalentes (ensayos de SATO con manganocitrato sódico bi y trivalentes); también el descenso de presión es mucho mayor (hasta diez veces) con las bi que con las trivalentes. Lo mismo ocurre con el bióxido de manganeso; como sal difícilmente soluble se efectúa la reducción a sal manganosa muy lentamente por lo que no presen-

tan condiciones para producir intoxicación aguda, sino la crónica. La pequeña toxicidad del permanganato por vía parenteral es también una prueba de la diferencia de toxicidad de las sales bi y trivalentes, puesto que las sales bivalentes son difícilmente absorbibles desde el tejido subcutáneo y se forman muy lentamente desde el permanganato.

Lo mismo vale para el cobalto y para el níquel.

3º. Según la sal.— El anión o clase de sal no influye en la intoxicación aguda.

En la intoxicación crónica, el citrato de manganeso resulta más tóxico que el cloruro y este más que el complejo aromático (HANDOVSKY).

No hay sin embargo diferencia fundamental, lo que probable-

mente se debe a que en el organismo tienen todas las sales que transformarse en una determinada forma.

Tampoco hay suficientes investigaciones sobre los aniones aunque entre el cloruro y el sulfato tiene que existir la diferencia de que el primero es lipos-oluble y el segundo no.

G. T E R A P E U T I C A

APLICACIONES. MODO DE ENLEO.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS.- Manganeso.- Desde muy temprano dada su semejanza con el hierro se ha intentado emplear terapéuticamente el manganeso. KUGLER lo recomendó en la es-  
crofula de piel, glandulas, huesos y órganos de los sentidos. BETREHEIM, ante los hallazgos de HANNON, lo ensayó en la clo-  
rosis, peridas sanguíneas, caquexia cancerosa, sífilis y escro-  
fulosis. En el tratado de los medicamentos de BUCHHEIM, se re-  
comiendan como preparados de manganeso el bióxido, cloruro y  
sulfato.

El hidrato de manganeso coloidal debe tomar, según CORONEDI, una posición especial entre los metales coloidales; él lo recomienda en he idas infectadas, influenza, tifus.

FICININI logró, inyectando al mismo tiempo manganeso coloidal y toxina diftérica en el cobaya, retardar la muerte del

animal. WALBURN logro también curar animales que estaban intoxicados con toxinas diftérica, tétánica, estafilocócica y otras mortales.

HILKE cree en el efecto beneficioso de las pequeñas dosis de cloruro de manganeso sobre la tuberculosis humana, opinion que comparten otros (LUNDE, SCHNITZER, etc.).

También se ha aconsejado, por HERSZKY, en la erisipela; por WITTER, en la demencia precoz; por SZEGO y LUKA, en el psoriasis, etc.

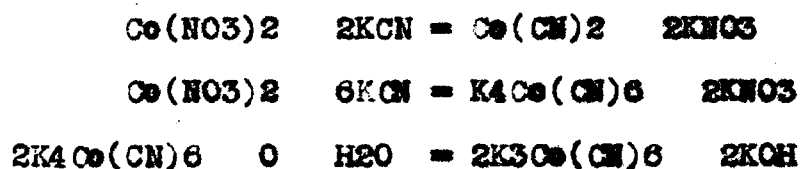
El mecanismo de acción sería, según WALBURN, una acción específica del metal sobre las funciones de defensa del cuerpo. La inyección de sales metálicas de manganeso se traduciría en un refuerzo de la capacidad de desintegración y combustión que el organismo posee sobre las toxinas inyectadas. LOUROS y

SCHREYER creen, fundándose en investigaciones histológicas, que la inyección de manganeso ejerce una acción estimuladora específica sobre el sistema retículo endotelial formador de anticuerpos. Otros muchos trabajos se ocupan de la acción del manganeso sobre el sistema retículo endotelial (HANDOVSKY, VOIGT, SUGIHARA, LUMIERE y GRANGE, etc.).

Cobalto.— Las aplicaciones terapéuticas del cobalto son mínimas. Se ha intentado utilizarle como antídoto de la intoxicación por el ácido cianhídrico. La inyección previa e incluso la subsiguiente de nitrato de cobalto puede en sentir de ANTAL impedir la acción del ácido prúsico. El mismo efecto se lograría también con la ingestión peroral. En comparación con la acción desintoxicante del tiosulfato sódico tiene el cobalto mayor eficacia que aquel.



El mecanismo de la desintoxicación consistiría en formación de cianuro de cobalto ( $\text{Co}(\text{CN})_2$ ), mas tarde de cobaltocianuro de potasio ( $\text{K}_4\text{Co}(\text{CN})_6$ ), y finalmente, de cobaltocianuro potásico ( $\text{K}_3\text{Co}(\text{CN})_6$ ).



De los numerosos autores que después han ensayado este antidotismo, algunos lo confirman (MEURICI, LANG, MOSSACHWILLI); otros lo niegan (STENZLER, MARTIN y O'BRIEN, HUBNER).

Tampoco se acepta que el cobaltocianuro de potasio sea inocuo. Además es necesario dar muy grandes dosis de cobalto, con lo que se tiene el peligro de una intoxicación por éste. Por te-

de ello no se debe de usar como antídoto en la intoxicación por el ácido cianhídrico y nitrilos.

En las anemias, para WALTHER, el cobalto puro o su sal arsenical, a la dosis de uno a dos centigramos dado de 2 a 3 veces diarias, produciría un aumento de glóbulos rojos y de hemoglobina y una acción general tónica. Pero todo esto es muy discutido, como ya vimos y necesita de más investigaciones para decidir sobre su utilidad.

En la tuberculosis pulmonar experimental, lo han ensayado BENON, MASCHERPA, RONDONI, los dos primeros en conejos y el último en cobayas, comprobando que no impide, pero retarda el desarrollo de la tuberculosis y favorece el curso ulterior de la misma. Esto tiene provisionalmente solo interés teórico.

En los tumores malignos, igualmente, no han salido del te-

rreno de la terapéutica experimental animal los ~~EXISTEN~~ esfuerzos que se hacen de influirlos con los metales pesados. En este aspecto el cobalto no se diferencia de los demás metales. Especialmente han estudiado este OGATA y sus colaboradores. De sus resultados se deduce que las sales complejas de cobalto aunque tienen un efecto necrotizante sobre el tumor no lo curan. Recuérdese a este respecto lo dicho sobre la influencia de las sales complejas de cobalto en los procesos proteolíticos.

Níquel.— El níquel se ha ensayado también por MEURICE como antídoto del ácido cianhídrico y nitrilos, pero sin resultados.

Tampoco se obtiene éxito con el níquel en otras enfermedades en las que se le ha recomendado, por ejemplo, la jaqueca y

amenorrea (SIMPSON y SCHUCHARD), leucorrea (BROADBENT).

Según DACOSTA, en la epilepsia, el níquel bajo forma de bromuro sería mas eficaz que los bromuros alcalinos.

Finalmente, KOLPINSKI afirma que el sulfato de níquel tiene al exterior una fuerte acción antiparasitaria y lo recomienda en solución al 1-2 % en pancelaciones o cataplasmas en el impétigo contagioso, ~~pitiriasis~~ pitiriasis, tricoficia, alopecia y otras enfermedades cutáneas.

De los ensayos para tratar anemias y diabetes se habló ya oportunamente.

## II. P A R T E E X P E R I M E N T A L

**A. G E N E R A L I D A D E S**

---

Nuestros trabajos se refieren a ocho sales distintas. Tres de manganeso: una sencilla, otra compleja bivalente y otra compleja trivalente; tres semejantes de cobalto y solo dos de níquel, pues no se conocen las sales trivalentes de este metal.

Cada una de las sales fue estudiada en su acción sucesivamente: 1°. Tóxica general; 2°. Sobre presión sanguínea; 3°. Sobre respiración; 4°. Sobre corazón aislado (rana, método de STRAUB); 5°. Sobre intestino aislado (conejo, método de MAGNUS), y 6°. Sobre los vasos (rana, método <sup>de</sup> LÄVEN-TRENDELENBURG).

Se utilizaron como líquidos de perfusión, en las determinaciones de corazón e intestino, RINGER y TYRODE con y sin, respectivamente, bicarbonato y fosfato; para las de HALL

vasos se empleó RINGER normal. No recogemos todas las deducciones que se obtienen de las variaciones en la composición de los líquidos de perfusión por no haber reunido número de experiencias suficientes.

Los animales de experimentación empleados fueron los siguientes: 1º. Para la acción tóxica general, presión sanguínea, respiración e intestino aislado, el conejo. 2º. Para corazón aislado y vasos, la rana.

Cada experiencia se ha repetido numerosas veces hasta obtener un promedio de resultados análogos considerable que permitía sacar conclusiones. Expondremos exclusivamente éstas, omitiendo todos los detalles que figuran en el protocolo de laboratorio, cuya publicación haría excesivamente largo y pesado nuestro trabajo.



B. S A L E S   E N S A Y A D A S  
Y   S U   P R E P A R A C I O N

---

## SALTS ENSAYADAS Y SU PREPARACION

19. Manganeso: Cloruro manganeso (seco), manganocitrato sódico y manganicitrato sódico.-

Preparación del manganocitrato sódico: Un equivalente de  $Mn$  ( $MnCl_2$ ) fué disuelto en agua y precipitado con hidrato sódico. El hidrato que se produce se centrifuga, se lava dos veces con agua, se disuelve en una molécula de ácido cítrico y se neutraliza con carbonato sódico. Después de algunas horas vira el metal a anódico. La solución es incolora, pero con el tiempo se pone parda a consecuencia de la oxidación del  $Mn$ . Por breve calentamiento puede el manganeso reducirse de nuevo.

Preparación del manganicitrato sódico: El manganicitrato sódico fué obtenido desde la sal manganesa por oxidación con

H2O2. La solución es pardo obscura.

2º. Cobalto: Cloruro cobaltoso (cristalizado), cobaltocitrato sódico y cobaltocitrato sódico.

Preparación de las sales complejas de cobalto: La preparación se efectuó análogamente a como con manganeso. La solución de sales cobaltosas es violeta; las de sales cobálticas es verde oscuro.

3º. Níquel: Cloruro de níquel (seco), y citrato de sodio y níquel.

Preparación de las sales complejas de níquel: Se hizo como con manganeso, pero empleando  $\text{Ni}^{2+}$  equivalente de Ni por una molécula de ácido cítrico. La solución es verde, pero no muy estable; ya después de 24 horas hay formación de pre-

citados. Las sales complejas de níquel trivalente no existen.

C.    A C C I O N    S O B R E    E L  
A N I M A L    E N T E R O

---

- 1º. ACCION GENERAL EN EL CONEJO DESPUES DE  
    INYECCION INTRAVENOSA.
- 2º. ACCION SOBRE PRESION SANGUINEA.
- 3º. ACCION SOBRE RESPIRACION.

## ACCION SOBRE EL ANIMAL ENTERO

19. Acción general en el conejo después de inyección intravenosa.- Cloruro manganoso.- La inyección de 0,5 mg. de equivalente de Mn por Kg. de conejo, aun durante la inyección (dos minutos), conduce a la muerte entre convulsiones y grave disnea. La misma cantidad inyectada durante veinte minutos produce, semejantemente al cloruro ferroso, una narcosis reversible de 3/4 de hora. La gran toxicidad así como la larga duración de la parálisis hablan en favor de <sup>que tenga lugar</sup> un lento transporte de ~~de~~ manganoso desde las células nerviosas a otros órganos y no ~~MAXXMAXXMAXXMAXX~~ una transformación en forma atóxica como ocurre con el hierro.

Manganocitrato sódico..- Inyectando durante dos minutos un milígramo de equivalente de Mn por Kg. (=27,5 mg. de Mn) se produce inmediatamente la muerte con convulsiones igual que ocurre con la misma cantidad de  $\text{MnCl}_2$ .

Manganicitrato sódico..- Un milígramo de equivalente de Mn por Kg. (=18,3 mg. de Mn) produce un estado de parálisis con pérdida de la reflectividad, de lo que el animal se recupera a los 20 minutos aproximadamente. El animal permanece entonces algunas horas normal y termina por morir a las 12 horas aproximadamente. La diferencia de toxicidad de las sales complejas II y III valentes, no está condicionada solamente por la diferente cantidad de manganeso, sino principalmente por el diferente grado de oxidación, pues también 18,3 mg. de Mn como mangano-

citrate sódico producen la muerte aun durante la inyección. La cantidad de 27,5 mg. de Mn como sal compleja III matan igualmente después de la inyección.

Cloruro cobaltoso.— Un milígrame de equivalente de cobalto por Kg. conduce inmediatamente después de la inyección (un minuto de duración) a un estado semejante al sueño, pero del que el animal puede ser despertado fácilmente por la mas pequeña excitación. Al mismo tiempo se presenta abundante emisión de heces, como expresión de un aumento de la actividad intestinal. Después de unos cinco minutos se presenta grave disnea; pero pasados unos 10 minutos, la respiración se hace de nuevo normal. El animal entonces no soporta la posición lateral, permanece sobre el vientre con paresia de la extremidades poste-



riores; emite constantemente orina y heces blandas hasta ifuidas. Después de unos 30 minutos, el cuadro es en esencia invariable, solo se muestra una cierta hipersensibilidad a la excitación. A las dos horas el animal parece normal, pero unas cinco horas después de la inyección comienza de nuevo a respirar disneicamente y a adoptar también la posición lateral como expresión de una parálisis central inicial. Pasadas unas nueve horas muere con convulsiones.

Cobaltocitrato sódico.— Un milígramo de equivalente de Co por Kg. ocasiona y durante la inyección convulsiones que duran algunos minutos. Se observan movimientos de mandíbulas y patas con epistótenos y en las pausas posiciones completamente anormales de las patas (parálisis ligera). Después de uno o cinco minutos se presenta un estado de ligera hipnosis

de dos horas de duración . Después queda el animal completamente normal y a los tres días vive todavía.

Cobalticitrato sódico.- Un miligramo de equivalente de Co por Kg. conduce solo a un sueño de unos 15 minutos de duración y no se muestra más tarde ningún fenómeno más.

Cloruro de níquel.- Un miligramo de equivalente de Ni por Kg. produce casi los mismos fenómenos que igual cantidad de cloruro de cobalto. Solo el estado de hiporrestesia parece ser más pronunciado. La muerte se presenta después de una 16 a 20 horas.

Citrato de sodio y níquel.- Un miligramo de equivalente de níquel por Kg. no produce convulsiones como la sal correspondiente de cobalto, sino después de unos cinco minutos un

estadio de parálisis semejante al sueño, que se mantienen sin interrupción hasta la muerte. En el primer ~~2222~~ cuarto de hora que sigue a la inyección se encuentra aceleración y profundización de la respiración con máximo estrechamiento de la pupila. A continuación vuelve la respiración a normalizarse y la pupila se dilata. La muerte se presenta también como con el cloruro al cabo de unas 16 a 20 horas.

-----

Por tanto todas las sales de este grupo, tanto las sencillas como las complejas, producen un cuadro tóxico en lo esencial semejante; Parálisis primaria del sistema nervioso central, eventualmente con convulsiones. Después de esta parálisis primaria se presenta de nuevo una recuperación y la

muerta aparece solo ~~MANIPUL~~ pasadas varias horas de latencia. Pero el grado de toxicidad es diferente con las sales sencillas de un lado y las complejas, especialmente las trivalentes, de otro. Las sales de manganeso II, tanto las sencillas como las complejas, y en cierta medida también las de níquel, tienen por el contrario casi la misma acción tóxica lo que quizá podría depender de la infima estabilidad de las sales complejas o grado bivalente.

Midiendo el grado de toxicidad por la aparición de la muerte resulta la siguiente serie decreciente:

Cloruro manganeso → Manganoctr.Na → Manganoctrato Na

Cloruro cobaltoso → Cobaltocitrato Na → Cobaltocitrato Na

Cloruro de níquel → Citrato de Na y Ni

2º. Acción sobre presión sanguínea.- a) Conejo normal.-

La diferencia entre la acción entre las sales metálicas sencillas y complejas se muestra también en el curso de la curva de presión sanguínea tomada en el conejo narcotizado por uretano. Las sales se inyectaron intravenosamente en soluciones N/5. En el siguiente Cuadro I están resumidos claramente los resultados:

C U A D R O      I

ACCION DE LAS SALES SENCILLAS Y COMPLEJAS DE Mn, Co y Ni SOBRE PRESION SANGUINEA

S A L	DOSIS mg. METAL POR Kg.	PRESION SANGUINEA (mm.Hg)			PRESION MINIMA		DESCENSO DE PRESION EN mm.Hg	CURSO ULTERIOR DESPUES DE	
		ANTES	DURANTE	DESPUES	mm. de Hg	Minutos DESPUES LA INYEC.		minutos	milimetros
		DE LA INYECCION							
Cloruro manganoso	3,38	110	80	90	86	1-4	24	15	100
" "	3,00	100	68	86	58	1-3	42	6	80
" "	8,00	108	62	88	56	2	52	6 28	60 92
Manganocitrato Na	8,00	106	84	120	86	10	20	19	92
Manganocitrato Na	3,00	100	84	128	76	8	24	30	100
" "	8,00	110	90	108	56	8	54	30	80
Cloruro cobaltoso	2,00	100	80	114	70	3-5	30	47	92
" "	3,18	130	90	120	80	5-12	50	40	90
" "	6,76	110	70	100	48	6-7	62	85	90
Cobaltocitrato Na	3,10	100	70	94	66	11-22	34	57	80
Cobaltocitrato Na	3,10	90	70	100	75	10-20	15	elevacion paulatina	
" "	8,00	100	84	120	60	14-23	40	40	70
Cloruro de niquel	3,10	90	60	70	60	2-3	30	6	70
" "	9,74	110	88	120	64	8-9	46	60	100
" "	9,74	100	80	98	46	2-3	54	elevación paulatina	
Citrato de Na y Ni	3,10	80	48	64	40	6-9	40	La presión permanece largo tiempo descendida	

Inmediatamente después del comienzo de la inyección causan todas las sales ensayadas un brusco descenso de la tensión; hacia el fin de la inyección (aproximadamente un minuto) se eleva la presión de nuevo hasta casi la normal o hasta sobre la normal, pero a continuación desciende paulatinamente de nuevo. La intensidad del descenso de presión es, hasta un cierto grado, directamente proporcional a la cantidad de metal inyectado, sin embargo parece no existir ninguna regularidad absoluta. Las sales sencillas se diferencian con respecto a la acción hipotensora en que con ellas la presión sanguínea desciende rápidamente, llega al mínimo en los primeros minutos después de la inyección y asciende de nuevo

pasados a lo sumo diez minutos, mientras que con las sales complejas el descenso máximo de presión se alcanza solo al cabo de unos diez a quince minutos aproximadamente. Una excepción hace solo el citrato de sodio y níquel que actúa aproximadamente igual que la sal sencilla. El descenso de presión sanguínea aparece antes después de la inyección de sales de manganeso, tanto sencillas como complejas, que de las correspondientes de cobalto y níquel.

b) Conejo decapitado.— En el conejo decapitado, no tiene lugar ningún descenso de presión sanguínea. Las sales de manganeso son en general inactivas; mientras las de cobalto y las complejas de níquel causan durante la inyección una clara elevación que oscila entre 10 y 30 mm. de Hg, con aumento de la amplitud del pulso. Después de tres o cuatro minutos



retrocede la presión nuevamente a la normal (Gráfica 1ª.). El cloruro de níquel no muestra esta acción (Gráfica 2ª.).

Resumen: De los ensayos de presión sanguínea resulta lo siguiente: Tanto las sales sencillas como las complejas de los metales ensayados bajan la presión de los conejos normales, las sales complejas, probablemente, solo después de haber sido liberada una cantidad suficiente de iones capaces de reacción, lo que es posible o después de combustión del ácido o de disociación del complejo; lo último podría seguramente ocurrir con las sales de níquel, puesto que este complejo no es muy estable y la acción entra muy rápidamente.

La falta de acción sobre la presión sanguínea en el cone-

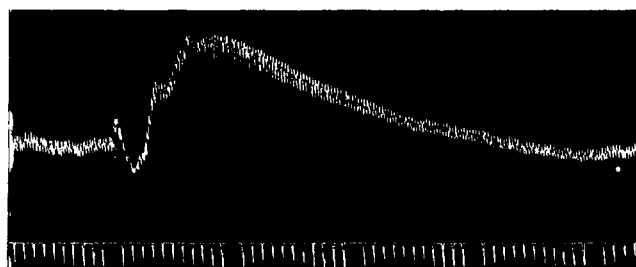


Fig. 1. Presión sanguínea. Conejo de-  
capitado. Inyección i.v. de 8 mg. Cs  
como cobaltocitrato sódico.

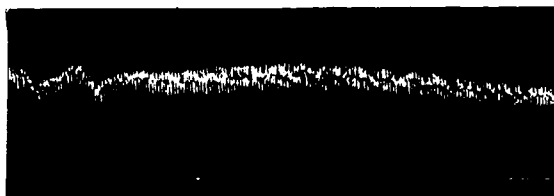


Fig. 2. PPresión sanguínea. Conejo de-  
capitado. Iny. i.v. de 9 mg. Ni como  
cloruro de **Niquel**.

jo decapitado, así como la, ya constatada por STUART, pronta elevación después de excitación de la médula cervical (también con la más ínfima presión sanguínea) hablan en favor de que el descenso sea condicionado centralmente por parálisis de los centros vasomotores. Además parecen poseer las sales de calcio y las complejas de níquel una acción vascular periférica en el sentido de una constricción, que aparece inmediatamente después de la inyección, pero que solo se mantiene corto tiempo y es demostrable únicamente en el animal decapitado. Si esta acción es causada muscular o neurovegetativamente o en el centro de la médula espinal, no se puede decidir todavía.

3º. Acción sobre la respiración.— Al mismo tiempo que la acción sobre la presión sanguínea se registró la acción sobre la respiración en el conejo uretanizado.

Las sales de manganeso no tienen influencia alguna sobre la frecuencia respiratoria.

Con las sales sencillas de cobalto y níquel aumenta regularmente la frecuencia al doble inmediatamente después de la inyección de 2-9 mg. de metal por Kg.; después de mayores dosis hasta al triple. Pasados 15 minutos se hace la respiración más lenta y alcanza a los 30-40 minutos nuevamente la normal. Esta aceleración de la respiración se presenta solo después de la primera inyección; las inyecciones sucesivas carecen de

181

acción. Las sales complejas bivalentes muestran en <sup>la</sup> mayoría de los ensayos una elevación de frecuencia semejante; en algunos permanecen sin acción.

La sal compleja trivalente de cobalto no tuvo nunca influencia sobre la respiración. La acción del cloruro de cobalto, comprobada por nosotros, está en consonancia con las observaciones de YOSIDA, que en el conejo pudo comprobar, después de una disminución inicial, una elevación del volumen respiratorio de 40 a 50 %.

D. A C C I O N   S O B R E   O R G A N O S  
A I S L A D O S

1º. CORAZON.

2º. INTESTINO.

3º. VASOS.

## ACCION FISIOLÓGICA ORGANOS AISLADOS

1º. Corazón.- Hasta ahora las investigaciones sobre la acción cardíaca de estos metales se habían realizado exclusivamente con sales sencillas (SCHUSTER, SALANT y CONNET, YOSIDA, CRENER y SCHWEITZER). Con los resultados de estos autores concuerdan en general también los nuestros con respecto a acción y dosis tóxica.

Nuestros ensayos se realizaron con corazón de STRAUB. En la investigación del cloruro de metal se empleó como líquido de perfusión RINGER en parte normal y en parte sin bicarbonato, sin que sin embargo se mostrara la diferencia de acción que



mas tarde se encontré en los ensayos correspondientes en intestino con solución de TYRODE. Solamente con el RINGER normal disminuyó algo la toxicidad de las sales sencillas.

A continuación están reunidas las más débiles concentraciones por cien de metal con las que es perceptible una acción; además las concentraciones con las que se presenta una parada del corazón pero que puede hacerse cesar por lavado con RINGER, y finalmente las concentraciones que producen una parada cardíaca irreversible.

C U A D R O      II

ACCION DE LAS SALES SENCILLAS Y COMPLEJAS DE Mn, Co y Ni SOBRE CORAZON AISLADO DE STRAUB (RINGER sin bicarbonato)

S A L	CONCENTRACION % DE METAL A QUE SE PRODUCE		
	A C C I O N   I N I C I A L	PARADA REVERSIBLE	IDEM IRREVERSIBLE
Cloruro manganoso	0,00059-0,0019 Disminucion altura contrac.	0,0059-0,0065	0,0098-0,012
Manganocitrato Na	0,0059-0,015 Disminucion del sistole;al- guna vez retardo de latido.	0,029-0,059	
Manganocitrato Na	0,0059 Dismin.altura contraccion	0,029	0,059
Cloruro cobaltoso	0,0065 Dism. altura contrac. y retardo de latidos	0,0197	0,059
Cobaltocitrato Na	0,0059 Dism. altura contraccion	0,0295	0,059
Cobaltocitrato Na	0,0295 Dismin. altura contracc. y actividad cardiaca irregular	0,059	
Cloruro de niquel	0,0059-0,0073 Irregularidad cardiaca, extra- sistoles; a concentraciones mas altas, bloqueo	0,0098	0,029
Citrato de Na y Ni	0,059 = Dism. altura contrac. 0,59 = No llega a producir todavia parada		

**Resumen.**— También en el ensayo muestran una clara diferencia entre las sales sencillas y complejas de manganeso y níquel, mientras que con las de cobalto se echa de menos tal cosa.

2º. Intestine..- Los ensayos se realizaron en intestino de conejo según el método de MAGNUS, empleando solución de ~~TYRODE~~ TYRODE normal y sin bicarbonato ni fosfato.

Con el empleo de soluciones de TYRODE normales, actúan en general del mismo modo todas las sales ensayadas tanto las sencillas como las complejas. Ya a concentraciones de 0,2 mg. por cien de metal se eleva el tono y aumentan las contracciones (Gráficas 3 y 4). A mas altas concentraciones (20 mg. % de metal) puede tener lugar un aumento ~~máximo~~ máximo de tono con disminución de los movimientos pendulares. La acción no se mantiene en general mucho tiempo y retrocede de nuevo a la normal a pesar de la ulterior presencia del metal. Lo mismo ocurre también después de un lavado anterior. En algunos

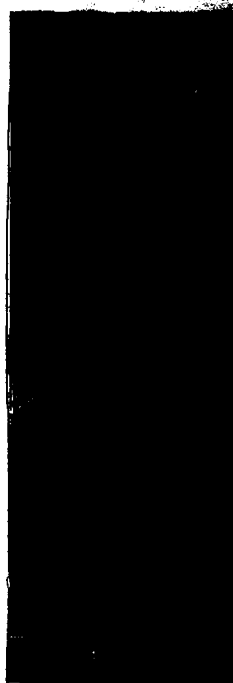


Fig. 3. Intestino delgado de conejo en sol. de TYROX. Durante 1, 0,5 mg. % de Ca.

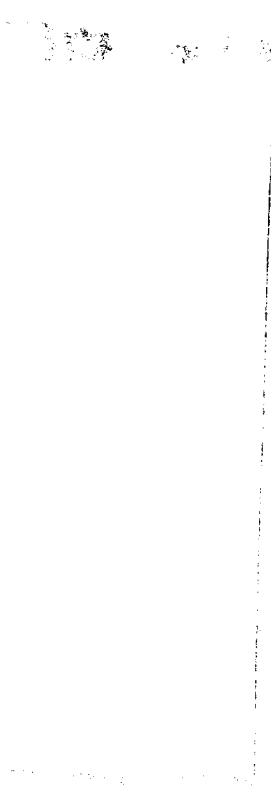


Fig. 4. Intestino delgado de  
canejo en sol. de TYRODE. Du-  
rante 1, 0,2 mg. % de Co como  
cobaltocitrato sódico

conejos o no reacciona en absoluto el intestino a la administración primaria de sales sencillas o lo hace solo con parálisis, y solo después de lavado reacciona con una excitación de corta duración, mientras que las sales complejas actúan siempre excitando. No está claro a qué atribuir el diferente comportamiento de algunos animales, pudo solamente constatarse que el intestino reacciona regularmente de este modo después de larga permanencia en hielo o en TYRDE.

Resultados distintos se obtuvieron con el empleo de la solución libre de carbonato y fosfato. En estos casos muestran solo las sales complejas de manganeso y cobalto la acción excitante antes descrita, mientras que la sal compleja de níquel no ejerce ninguna influencia o solo una débil paralizante.

El cloruro de los metales actúa también en las más débiles concentraciones, paralizando tono y peristaltismo (Gráfica 5). El intestino, por estos, así como cuando está excitado al máximo, (tanto por irritación del vago como por grandes dosis de cefalotocitrato sódico), pasa casi momentáneamente a completa relajación. La parálisis puede bien condicionarse muscularmente.

De una explicación necesita todavía la acción excitante de las sales complejas así como la de las sencillas en solución normal de TYRODE. Puesto que la acción paralizante de los metales pesados se condiciona por el metal ionizado, no puede presentarse ninguna acción paralizante con las sales complejas que no disocian ningún ion metálico libre, ni a lo sumo cuando



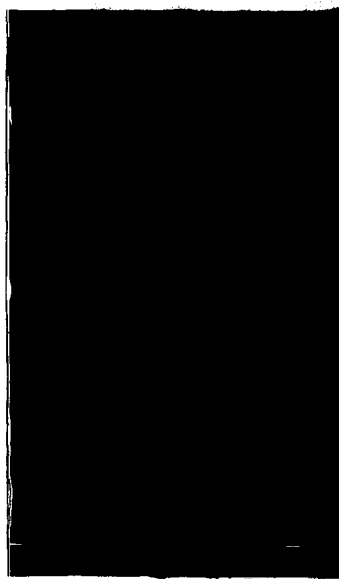


Fig. 5. Intestino delgado de conejo en sol. TYRODE sin bicarbonate. Durante 1. 0,5 mg.  $\frac{1}{2}$  Ni como cloruro de níquel.

los complejos son poco estables, lo que nosotros ~~HEM~~ aceptamos para el níquel. Con respecto a la acción excitante existe la suposición de que podría ser debida a una precipitación del calcio condicionada por ácido cítrico que ya se comprobó con ínfimas concentraciones de citrato sódico. Pero se mostró que mas altas concentraciones de citrato sódico conducen a una parálisis del intestino; a esto hay que agregar todavía que un intestino paralizado por el citrato sódico puede ser tan excitado por una de las sales complejas como nunca se alcanzaría con estas sales solas por fuerte concentración a que se empleasen. Con esto parece comprobarse que la acción excitante de las sales complejas no puede consistir en una precipitación del calcio, sino que debe depender de una acción <sup>del metal</sup> unido compleja-

mente, es decir de la molécula compleja. En favor de esto habla también la acción excitante de los cloruros en solución de TYRODE normal, en el que probablemente ellos con el bicarbonato y fosfato pueden establecer igualmente sales complejas solubles. Tampoco estos complejos muestran en grandes dosis acción paralizante ~~SIN~~ alguna. Sin embargo, se forma con esto solo una cierta cantidad de sales solubles, ya que después de la adición de mayores cantidades de cloruros en solución fuertemente alcalina, precipita una gran parte como carbonato insoluble. Pero la parte que ~~permanece~~ permanece en solución basta para ejercer una fuerte acción excitante.

El punto de ataque de todas estas sales puede bien ser la misma musculatura del intestino. Un intestino excitado al máxi-

me por ellas puede relajarse tanto por adrenalina como por atropina; por atropina paulatinamente, por adrenalina inmediatamente. Al revés, un intestino paralizado con adrenalina o atropina o por una sal metálica sencilla muestra de nuevo movimientos pendulares normales después de adición de sales complejas de cobalto o manganeso. (Gráfica 6). Igualmente un intestino ya excitado por pilocarpina puede excitarse aun más con <sup>estas</sup> sales complejas.

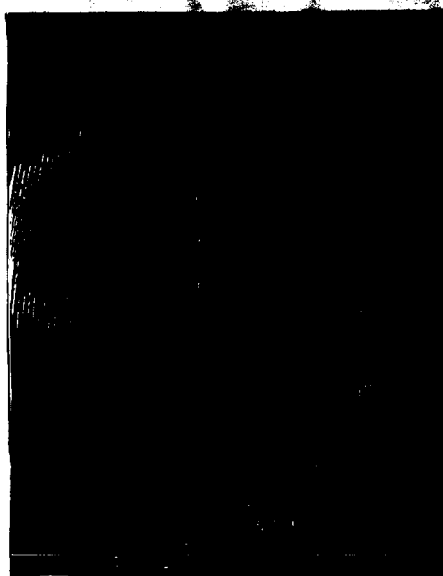


Fig. 6. Intestino delgado de conejo en sol. de TYROXIN sin bicarbonato. En 1. 1 mg. % H<sub>2</sub>O como placebo de aquel; en 2. adición de 1 mg. % Ce como co-balticitrate sódico.

194

3º. Vasos. - Se utilizaron las ancas de rana perfundidas, según el método de LA'EN-TRENDELENBURG. Con concentraciones bajas la acción de los metales aislados no se manifestó claramente. Al elevarse las concentraciones las modificaciones fueron más manifiestas y en su mayor parte irreversibles. Los resultados de los ensayos están resumidos en el Cuadro 3º.

En este cuadro se ve claramente ~~XXXXXXXX~~ la diferencia entre las sales sencillas y complejas. Las sales sencillas se muestran las más activas, algo menos las complejas bivalentes y las menos activas las trivalentes.

### C U A D R O    III

ACCION DE LAS SALTOS HEILLAS Y CAMILLAS DE Na, Co y Mn SOBRE LOS  
 (-----)  
 VASOS DE RANA

S A L	CONCENTRACION DELEADA G.% DE METAL	A C C I O N
Cloruro cobaltoso	0,025-0,25	Vasodilatación
Cobaltocitrato Na	0,03-0,06	Sin acción
" "	0,15-0,30	Vasodilatación escasa
Cobaltocitrato Na	0,03-0,30	Sin acción
Cloruro manganeso	0,004-0,438	Vasodilatación
Manganocitrato Na	0,227	Vasoconstricción
" "	0,27	" irreversible

**E. C O N C L U S I O N E S**



En el presente trabajo se ha ensayado la acción de las sales sencillas y complejas, bi y trivalentes, de manganeso, cobalto y níquel con respecto a su toxicidad general, acción sobre presión sanguínea, respiración, intestino delgado de conejo, corazón de rana de STRAUB y preparado vascular de LAWENTHRENBURG. Los resultados se resumen en las siguientes conclusiones:

1a. La acción general después de inyección intravenosa fue del mismo tipo con todas las sales ensayadas y consistió exclusivamente en una parálisis central. Las sales sencillas resultaron las más tóxicas, algo menos las complejas bivalentes y las menos activas las complejas trivalentes.

2°. La presión sanguínea descendió con todas las sales ensayadas aun a pequeñas dosis. Con las sales sencillas descendió rápidamente y alcanzó su mínimo en los primeros 5 minutos; con las complejas lo hizo lentamente, alcanzando su mayor profundidad solo después de 10-15 minutos. Por esto se supone que las sales complejas no son activas, sino solo los iones liberados paulatinamente.

3°. La respiración se aceleró con las sales bivalentes de cobalto y níquel; no se influenció por las de manganeso, ni por las complejas trivalentes de cobalto.

4°. El intestino aislado de conejo se paralizó con las sales sencillas; fue elevado en su función por las complejas.

5a. En el corazón aislado de rana, tuvieron todas las sales ensayadas acción paralizante. Las sales complejas resultaron menos activas que las sencillas, y

6a. Los vasos de la rana se dilataron por las sales de cebalito, así como por el cloruro de manganeso; por el contrario, se contrajeron con las sales complejas de manganeso y con las de níquel.

José Escobar Borja

## B I B L I O G R A F I A

(Los datos para la redacción de la parte expositiva así como la mayoría de las citas bibliográficas, han sido tomadas del libro: HEFFTER, A. y HUNZIKER, W. "Handbuch der experimentellen Pharmakologie" T. III, 2ª parte. Berlin, Julius Springer 1934).

- ANTAL, J.: Pester med. Presse 1894, Nr 24.  
Ung. Arch. Med. 3, 117.
- ASO, K.: Bull. Agric. Coll. Tokyo, 4, 387 (1902).
- AZARY, A.: Über die toxische Wirkung des Nickels und Kobalts. Hérvesi Hetilep 1879, Nr 33.  
Termiszettudmangi Hálony 1878, Referata en  
Jahrber. Fortschritte Pharmakognosie 13, 561.
- BAADER, E. W.: Manganismus eines Trimmers Zbl. Gewerbehyg.  
9, 1 (1932).  
Med. Klin. 1932, N 28, 35.
- BARBARA, J.: Giorn. Batter. 5, 1781 (1930).
- BEHRING: Infektion und Desinfektion, P. 79.
- BEIJERINK, M.W.: Fed. microbiolog. 2/1, 123 (1913)

BERG, G.: Das Vorkommen der chemischen Elemente auf der Erde. Berlin 1938.

BERGHEF Y MAYENCON: *J. Anat. et Physiol.* 10, 352 (1874).

BERGONZINI, M.: Studi sul contenuto in nichel e cobalto del pancreas e del fegato di individui diabetici e di cani resi sperimentalmente glicosurici. *Clin. med. ital.*, N.s. 62, 311, 1931.

BERTRAND, G.: *C. r. Acad. Sci. Paris* 118, 129, 266, 1215 (1894)  
 121, 166 (1895)  
 122, 1152 (1896)  
 123, 463 (1896)  
 124, 1032, 1355 (1897)

*Ann. Chim. physiol.* 12, 115.

*Bull. Soc. Chim. Biol. Paris* 17, 619, 753 (1897)

Über die physiologische Bedeutung des Mangans

und andere Elemente, die sich in den Organismen  
sparenweise verfinden. Z. angew. Chem. 1931, II  
917.

BERTRAND y BOURQUELOT: C. r. Acad. Sci. Paris 123, 333 (1895)

Bull. Soc. Mycol. 12, 18, 27 (1896)

BERTRAND y MASCHEROEUF: Sur l. teneur relativement élevée du  
pancréas en nickel et en cobalt. C.r. Acad  
Sci. Paris. 183, 1305 (1926).

Influence du nickel et du cobalt sur  
l'action exercée par l'insuline chez le  
lapin. C.r.Acad. Sci. Paris 183, 1504  
(1926).

BERTRAND y MOKRAGNATZ: Répartition du nickel et du cobalt  
dans les plantes. Ann.Inst. Pasteur 44,

543 (1930)

BERTRAND y NAKAMURA: Über die physiologische Bedeutung des Nickels und Kobalts. C.r.Acad.Sci.Paris 185, 321 (1927).

BERTRAND y ROSENBLATT: Ann.Inst.Pasteur 36, 230 (1922).

BIRNBAUM: Arch.Pharmac. 1884, 108

BOCK J.: Über die Wirkung der Kobalt-, Rhodium- und Osmiumverbindungen auf den tierischen Organismus. Arch. f. exper. Path. 52, 1 (1905).

BOKORNY TH.: Einwirkung von Eisen, Mangan, Zink und Cadmiumvitriol auf die Vermehrung der Hefe. "Allg. Brauer- u. Hopfenz.-Ztg" 53, 223 (1913), cit. in Zbl. Bakter. II 39, 121 (1913/14).  
Filzfeindliche Wirkung chemischer Stoffe;



chemische conservierung. Zbl. Bakter. II 37,  
211 (1913).

Entgiftung von lösungen durch Hefe und andere  
Mikroorganismen, Enzyme und Proteinstoffe. "Zbl.  
Bakter. II 52, 36 (1921)

Noch einmal über die Giftwirkung stark verdünnter  
Lösungen auf lebende Zellen. "Pflügers Arch.  
64, 275 (1896); 110, 207 (1905); 111, 341 (1906).

BOUVEYRON, A.: C. r. Sec. Biol. Paris 103, 396 (1930).

BROADBENT : Trans. of the Clin. Sec. of Lond. 77, 19 (1853)

BUCHHEIM, R.: Lehrb. der Arzneimittellehre, Leipzig 1859, ps.  
219 - 232; 3<sup>e</sup> edic 1878.

BUTTERSACK : Kritisches Sammelreferat über die Wirkung kleinsten  
mengen. "Dtsch. med. Wochr " 1925, N<sup>o</sup> 45.

CAHN, F.: Über die Resorptions und Ausscheidungsverhältnisse

- des Mangans. "Arch. f. exper. Path." 18, 129 (1884)
- CALIEBE, F. W.: Zur Kenntnis der Kreislaufwirkung des zweiwertigen Mangans. "Z. Kreislaufforsch." 20, 463 (1928)
- CASAMAJOR, L.: Diseases of occupation and vocational hygiene. "J. amer. med. Assoc." 1919, 60, 376; 1913, 40, 646
- CASO, G.: Der Glutathiongehalt des Blutes bei Manganvergiftung. "Fol. med. (Napoli)" 19, 163 (1933)
- CHARLES, J. R.: Mangantoxemie und die therapeutischen Wirkungen der Leberfütterung. "J. of Neur." 1922, 3, 262  
"Brain" 50, 30 (1927).
- CITTENDEN, R. H. y MORRIS, CH.: The relative absorption of nickel and cobalt. "Studies from the Labor. of Physiol. Chem. Sheffield Scientific School of Yale Univ." 3, 148 (1889)

- COHEN, G.: Zur Klinik und Pathogenese der chronischen Manganvergiftung. Vertr. Ges. Neur. Greifenburg, ref. Zbl. Zbl. Neur. 50, 155 (1928)
- COPPOLA, Fr.: Sull' azione fisiologica del nickel e del cobalto. Sperimentale 1885, 375; 1886, 43.- "Ann. di chem. e di farmac. IV. pag. 4, 123.
- CORONEDI, G.: Pharmakologische Untersuchungen und therapeutische Beobachtungen über Mangan. Cit. en Ber. Physiol. 4, 437 (1920); 5, 148 (1920).
- , COUPER: Über die Wirkungen des Braunsteins. "Bachners Rep. d. Pharmaz. 61, 258 (1837).- "Brit. Ann. of Med. 1837,
- GRENER H. B. y SCHMITZER A. : Untersuchungen über die Wirkung zweifertigen Mangans auf das Froshherz. "Z. kreislaufforsch. 24, 65 (1930).



Tätigk. 71, 450 (1909).

PALUDI, F.: Therapeutische Versuche mit stabilisierter kolloidaler Mangandioxydlösung. II y III "Z. exper. Med." 1922; 58, 381, 390 (1927).

PENGER: Mitgeteilt von WARNECKE.

FLINTZER: Über gewerbliche Manganvergiftung. "Arch. f. Psych." 93, 84 (1931), ref. del Kongressbl. inn. Med. 63, (1931)  
FREUNDLICH; "Kolloid-Z." 1, 321 (1907).- "Z. physik. Chem. 73, 396 (1910).

GARROD: On the influence of manganese upon anaemia. 1863.

GAYLE, R. FINLAY: Die Manganvergiftung und ihre Wirkung auf das zentrale Nervensystem. "J. amer. med. Assoc." 85, 2000 (1925).

GEERKENS, F.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Nickelsalzen. Inaug.-Diss. Bonn 1883

- CHEE, J. L.: Hemoglobinregeneration bei Ratten und Menschen durch mit Metallen angereicherte Nahrungsmittel. "Science" (N. Y.) 73, 347 (1931)
- GMELIN, C. G.: Versuche über die Wirkungen des Baryts, Strontium Nickels, Kobalts usw. auf den tierischen Organismus. Tübingen: H. Laupp 1834.
- GOERNER, A.: Die Wirkung von kolloidalen und krystalloiden Metallverbindungen bei der durch Ernährungsstörung hervorgerufenen Anämie der Ratte. "J. Labor. u. clin. Med." 27, 222 15, 119 (1929).
- HAMEL - ROOS, P. F. van : Versuche über die physiologischen Wirkungen des Nickelacetats mit Rücksicht auf den Gebrauch dieses Metalls für Kochengeräte. "Rev. internat. fals. denres aliment." 1887
- HANDOVSKY, H., SCHULZ, H., u STAMMLER, H.: Über akute und chro-

nische Schwermetallvergiftungen. I. Mitt.: Mangana-  
vergiftung. "Arch. f. exper. Path." 110, 265 (1925)

HANNON, J. D.: Etudes sur le manganese, de ses applications  
therapeutiques et de la utilité de sa presence aux  
dans le sang. Bruxelles 1849.

HARGUE, J. S. Mc. : Further evidence, that small quantities of  
copper, manganese and zinc are factors in the  
metabolism of animals. "Amer. J. Physiol." 77,  
244 (1920).

HARNACK, E.: Über die Resorption des Mangans. "Arch. f. exper.  
Path." 46, 372 (1901).-

Über die Wirkung der Emetik auf die quergestrich-  
ten Muskeln. "Arch. f. exper. Path." 3, 58 (1875).

HELMS: Dtsch. med. Wschr. 1925, 1189

HENDRYCH, F.: "Arch. f. exper. Path." 161, 419 (1931).

- HENDRYCH, F. y ESCOBAR, J.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung einfacher und komplexer Mangan-, Kobalt- und Nickelverbindungen. "Arch. f. exper. Path." 178, 167 (1935)
- HENDRYCH, F. y KLIMESCH, K.: Gibt es eine chronische Eisenvergiftung? Zugleich ein Beitrag zur exper. chronischen Manganvergiftung.
- HENDRYCH, F. y WEIDEN, H.: Kobalt und Nickel en el "Handb.d. exp. Pharmakologie" de Heffter y Heubner. Berlin 1934. T.3º, 2ª parte.
- HERSZKY, F.: Die Manganbehandlung des Erysipels. "Ther. Gegenw." 68, 252 (1927).
- HILPERT, F.: Chronische gewerbliche Manganvergiftung. "Slg. Vergiftungsf." 1930, 81 y 1930, 101.
- HÖBER, R.: Beiträge zur Theorie der physiologischen Wirkungen



des Calciums. "Pflügers Arch." 166, 531 (1917).-

Zur Analyse der Calciumwirkung. "Pflügers Arch." 188, 104 (1920)

HUBNER, J.: Zur Pharmakologie des Kobalts mit besonderer Berücksichtigung seiner Verwendung für Blausäurevergiftungen. "Arch. internat. Pharmacodynamie" 9, 339-344 (1901)

HURST, E. W. y HURST, P. E.: The aetiology of hepato-lenticular degeneration: experimental liver cirrhosis poisoning with manganese, chloroform, phenylhydrazine, bile and guanidine "J. of Path." 21, 303 (1928)

JAKSCH-WARTENHORST: "Wien. klin. Wdsch." 15, 629 (1901).; "Frag. med. Wsch." 1904, n° 11; Über chronische Mangantoxikosen. "Verh. Kongr. inn. Med." 24, 99

Mangantoxikosen und Manganophobie. "Münche med. Wschr." 1907, 569.

KEILHOLZ, A.: Der Nachweis einiger Metalle in pflanzlichen und menschlichen Organen. "Pharmac. Weekbl" 58, 1482 1920

KILLING, C.: Wein u. Rebe 1, 756 (1919) cit. per MARBOE.

KLETZINSKY: Über die Ausscheidung der Metalle in dem Skreten. "Wien. med. Wschr." 1857 y 1858

KOBERT, R.: Zur Pharmakologie des Mangans und Eisens. "Arch. f. exper. Path." 1, ~~1811~~ 16, 361 (1883). (Aqui se encuentra un resumen de la literatura farmacológica antigua, incluida toxicología y terapia).--  
"Lehrbuch der Intoxicacion, 3ª edic., 2, 420. Stuttgart 1906.

KOLPINSKI: J. amer. med. Assoc. 57, 337 (1911); Monthly Cyclop. and. Med. Bull. Philadelphia 1911.

KUGLER, J.: Erfahrungen über das Narkosemittel. "Götter. med. Wochenschr." Jb." 10, 118.

KUNKEL, A. J.: Handb. der Toxikologie. Jena 1899.

LABBE, M., ROUSSEAU, M. y MEYER, F.: Influence du nickel et du cobalt sur l'action hypoglycémique de l'insuline chez le lapin. "C. r. Acad. Sci. Paris" 185, 1538 (1927)

LABORDY Y RICHET: Action du sulfate de nickel sur l'organisme. "C. r. Soc. Biol. Paris" 49, 681; "J. Pharmacie" 17, 89 y 97 (1898).

LANG, L.: Studien über die Entgiftungstherapie. "Arch. f. exper. Path." 55, 75 (1905).

LANGENCKER, H.: Narkose an el Handb. d. exper. Pharmakologie de Haffner y Huchner. Berlin 1934, T. 3<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> parte.- Zur experimentellen Mutterkornvergiftung des

"Arch. f. exper. Path." 165, 291 (1932).

LASCHKEWITZ, W.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung  
der Mangan- und Eisensalze. "Zbl. med. Wiss."  
Nr. 24, 369, IV (1866)

LEGOFF, J. M.: L'élimination du cobalt par le rein. "Gaz. Méd." 31 Jul. 1926.- "C. r. Soc. Biol. Paris" 96, 455 (1927).

Action vasodilatatrice des sels du cobalt. "C. r. Acad. Sci. Paris" 186, 171, 1656 (1928).-  
"Amer. J. Physiol." 90, 427 (1929).- "The J. Pharmacol. a. exper. Ther." 38, 1 (1930).-  
"C. R. Soc. Biol. Paris" 101, 797 (1929)

LEHMANN, K. B.: Hygienische Studien über Nickel. "Arch. f. Hyg." 68, 421 (1909).

LEMOINE, G.: Energetischer Einfluss des Mangannitrochlorids auf

den Körperchengehalt. "C. r. Sec. Biol. Paris."  
83 (1920).

LEVINE, V. y SOHM, H.: Der Einfluss von Mangan auf das Wachstum.  
"J. of biol. Chem." 59, XLVIII (1924).

LEWIS, G. T., WEICHSELBAUM, Th. E. y GHEE, J.L.: "Proc. Sec.  
exper. Biol a. Med." 27, 329 (1930).

LOEB, J.: "Amer. J. Physiol." 6, 411 (1904).

LOTMAR, A. F.: Die Stammganglien und die extrapyramidal-moto-  
rischen Syndrome. Berlin: Julius Springer 1926.

LOUROS, N. y SCHREYER, H.: Die Streptokokkeninfektion, das Re-  
ticuloendothelialsystem, ihre Beziehungen und  
ihre therapeutische Beeinflussbarkeit. VI. Mit  
Therapeutische Versuche mit Metallen und Me-  
tallsalzen. "Z. exper. Med." 57, 221 (1927).

LUDWIG, E.: Vortrag im niederösterreichischen Sanitätserrat 1885.

"Osterr. Chem.-Ztg." 1, 3 (1898).

LUMIERE, A. y GRANGE: Le mecanisme d'action des sels du manganese sur l'immunisation. "C. r. Soc. Biol. Paris" 103, 261 (1930).

LUNDE, H.: Metallsalztherapie bei Lungentuberkulose. "Seuchenbekämpfung." 5, 24.

MAGENTA, M. A.: Action des sels de nickel et de cobalt sur l'hyperglycémie insulinaire. "C. r. Soc. Biol. Paris." 98, 169 (1928).

MANFRONI, G.: Contributo alla farmacologia degli organi ematopoietici. Azione farmacologica di un composto manganese malleabile. "Arch. di Fisiol." 13, 545 (1915).

MARBOE, F.: Über den Einfluss blauer Metalle auf Mäuse. "Zbl. Bakter." II 81, 67 (1930).

MARTI, J. y LUCASINGER, B.: Zur Wirkung einiger Metallgifte.

"Med. Zbl." 1882, 673.

MARTIN, C.J. y O'BRIEN, PH. A.: "Interkal. J. of Australia."  
6, 245.

MASCHERPA, P.: Azione del cobalto sul ricambio azotato. "Rell.  
Sec. ital. Biol. sper." 4, 552 (1929).-

Kobalt und experimentelle Langenstärkungsversuche. "Arch.  
f. exper. Path." 142, 189 (1929).

MASCHERPA, P. y PERITO, A.: La tossicità e la eliminazione re-  
nale del cobalto somministrato come cloruro  
e come cobalto-proteina. "Arch. internac.  
Pharmacodynamic" 40, 471 (1931).

MEGGENDORFER, F.: Mangan en el Handb. der Gekunstl. de O. KUN-  
KE. VII/VIII partes. Berlin: Springer 1928.

MEURICE, J.: Intoxication et desintoxication de differents nitri-

les par l'hypocysirite de soude et les sels métalliques  
 "Arch. internat. Pharmacodynamie" 7, 32 (1900).

NINES: Action of trivalent cations. "J. of Physiol." 42, 309  
 (1911).

MOSSACHWILLI: citado per NEURICE

GETTINGEN y SOLLMANN: "J. ind. Hyg." 9, 48 (1927).

OGATA, TOMOSABURA, etc.: Experimentelle Untersuchungen über die  
 Chemotherapie von Sarkom. "Trans. jap. path.  
 Soc." 11, 170 (1921).

ORIENT, E. R. y Mc. COLLUM, E. V.: Effects of deprivation of man-  
 ganese in the rat. "J. of biol. Chem." 92,  
 652 (1931).

PAUL, TH. y KRÖNIG, E.: Die chemischen Grundlagen der Lehre von  
 der Giftwirkung und Desinfektion. "Zbl.  
 Hyg." 25, 1 (1897).



PEKLO, J.: Über eine manganspeichernde Mesopodiatomea. "Botan. bot. Z." 57, 289 (1909).

PETRANYI, G.: Wirkung des Mangans auf das zirkulierende Blut und auf dessen Bestandteile. "Magy. orv. Arch." 34, 296 (1933)

PETREQUIN, J. E.: Nouvelles recherches du manganese. Paris 1852.

PICCHINI, G. M.: Contributo alla studi biochimico di manganese "Arch. Farmacol. sper." 10, 419.- "Rivichimica e Ter. sper." 2, 385 (1912).

Die physiologische Bedeutung des Mangans in tier. Organismus. Cit. on "Zbl. inn. Med." 3, 545.

REIMAN, CL. K. y MINOT, A. S.: Absorption and elimination of manganese ingested as oxides and silicates. "J. of biol. Chem." 45, 133 (1920).

REIMANN y FRITZCH: Therapeutische Versuche mit interner Verab-

reichung von Mangan. "Dtsch. med. Wochr." 54, 470 (1928).

REITER, P. J.: Über die Behandlung von Dementia praecox durch Metallsalze nach der Methode von Walkum. "C. r. Sec. Biol. Paris." 96, 1467 (1927).

REMONDmy FAVRE: Citade per LESCHKE: "Munch. med. Wochr." 1932, 183.

RENON: Trib. Med. Laglie 1922.- Rev. gen. Clin. et Ther. 10, 7; 15, 11 (1913)

RICHARDS, MARION BROCK: Das Mangan in seiner Beziehung zur Ernährung. "Biochem. J." 24, 1572 (1930).

RICHT: "C. r. Acad. Sci. Paris." 93, 679 (1881).

RICHE, A.: Sur l'action des sels de nickel sur l'organisme. "J. Pharmacie" 17, 5 (1888).

ROHDE, A.: Über die Angreifbarkeit der Nickelgeschirre

durch organische Säuren. "Arch. f. Hyg." 9, 331 (1889).

RONDONI, P.: Ricerche sperim. sulla chemoterapia della tubercolosi con particolari riguardo ad alcuni composti del nichelie. "Lo sperimentale" 73, 93 (1919). - "Riv. Clin. Med. A." 17, n° 48/49. - "Biologie med. 1920, n° 1, cit. per MASCHERPA: "Arch. f. ex. Pat." 142, 189 (1929).

HETZLER, J. E.: Vitamine und lebenswichtige Elemente. Ein Vorschlag zu einer möglichen chemischen Basis der Vitaminaktivität. Cit. en el "Chem. Z." 1929, I, 2201.

SABBATANI, L.: "Boll. Soc. ital. Biol. sper." 3, 223 (1928).  
"Arch. di Sci. biol." 16, 141 (1931).

SALANT, W. y CONNET, H.: The influence of heavy metals on the

isolated frog heart. "J. of Pharmacol." 15,  
217 (1920).

SATO, J.: Nuevas investigaciones biológicas sobre el manganeso.  
"Arch. internat. Pharmacodynamie" 30, 49 (1929).

SCHNITZER, R.: Fortschritte in der chemotherapeutischen Behand-  
lung der Tuberkulose. "Z. angew. Chem." 43,  
744 (1930).

SCHOPPER, W.: "Arch. f. Hyg." 104, 181 (1930):

SCHUCHARD: Handb. d. Arzneimittellehre 1858, 427.

SCHULZ, H.: Über die Giftigkeit der Phosphor-Sauerstoffverb-  
dungen und über den Mechanismus der Wirkung unorga-  
nischer Gifte. "Arch. f. exp. Path." 18, 190 (1904).

SCHULZE: Conferencia en la "Viss. Ges." de Bonn. Cit. por HZER-  
ZGOWSKY.

SCHUSTER, F. A.: Beiträge zur Pharmakologie der Nickel-, Man-

gan- und Kobaltsalze. "Zusag.-Mss. Würzburg"  
1925.

SCHWARZ, L.: Chronische berufliche Manganvergiftung. "Zlg. Ver-  
giftunef." 1933 III, pag. 15; 1939 I, T 7.

SCHWARZ, L. y PAKEL, J.: Versuche zur Frühdiagnose der gewer-  
bliche Manganvergiftung. "Arch. f. Hyg." 92,  
77 (1933). - "Klin. Wochr." 1923, 1000.

SCHWARZ, R. y SCHWARZ, L.: Kurze Mitteilung über Blutunter-  
suchungen an Mangearbeitern. "Zbl. Gewerbe-  
hyg." 2, 1 (1925).

SERIO, F. y BONGIOVANNI, V.: Sulle variazioni del tasso glicco-  
nico a digiuno e sulla azione ipogli-  
cemizzante del sale di nichelico e di  
cobalto. "Boll. soc. ital. Biol.Sper."  
2, 183 (1927)

- SIEGLER, A.: Action du nickel in vitro sur le serum humain normal. "C. r. Acad. Sci. Paris" 184, 594 (1927). -  
"C. r. Soc. Biol. Paris" 103, 200 (1929).
- SIMPSON: "Monthly J. of med. Sci." 6, 136 (1858).
- SKINNER, J. T.: Die Wirkung einer hohen Mangankonzentration auf das Wachstum der Ratte. "J. Nutrit." 5, 481 (1932).
- SKINNER, J. T., PETERSON, W. M. y STEENBOCK, H.: Über die Wirkung von Mangan auf das Wachstum und Hämoglobinsynthese. "Biochem. Z." 250, 391 (1932).
- SPENZER, J. G.: "Cleveland med. gaz." 10, 363. Cit. per HUNTER.
- STARKENSTEIN, E.: "Verh. dtsh. pharmak. Ges." 1932, 67. -  
Zur experimentellen Analyse chronischer Vergiftungen. "Klin. Wochschr." 1932, 1057.

- STUART, A.: Über den Einfluss der Kobalt- und Nickelverbindungen auf den tierischen Organismus. "Arch. f. exper. Path." 18, 151 (1884).
- SUGIHARA, N.: Über die tödlichen Dosen und über die Verteilung von Kupfer und Mangan bei Kaninchen nach Injektion in den portalen wie auch den peripheren Blutkreislauf. Cit. en les "Ber. Physiol." 34, 900 (1921).
- SZEGO, P. y LUKA, S.: "Munch. med. Wschr." 1931, 2122.
- TAPIA, M. y REYMANN: Arch. Inst. Nac. Hig. Alfons. 15, nº3 (1924).
- TITUS, R. W. y CAVE, H. W.: Mangan als Faktor der Hämoglobinsbildung. "Science (N. Y.) 1928 II, 410. -
- TITUS, R. W. y KEIL, H. L.: Der Mangan-Kupfer-Eisenkomplex als ein Faktor bei den Hämoglobinaufbau. "J. of biol. Chem." 80, 565 (1928).
- TKACHENKO, L.: Über die Wirkung der Metallsalze auf den

Blutdrucksyndrom. Cit. en les "Ber. Physiol" 46,  
276 (1933).

VILLARET, M.; BERTRAND, J., JUSTIN-BESANCON, L. y EVNE, R.:  
Les cirruses cobaltiques. "C. r. Soc. Biol. Paris"  
108, 936 (1931).

VOIGT, J.: "Virchows Arch." 257, 665.

WADDELL, J., STEENBOCK, H. y MARY, E. B.: Wachstum und Nach-  
wuchs bei Milchgicht. "J. Nutrit." 4, 52 (1931).

WALBURN, L. E.: "C. r. Soc. Biol. Paris" 85, 376, 619, 701  
(1921); 89, 1007 (1923); 90, 883, 1171 (1924).--  
"Z. Immun. Forsch." 43, 433 (1925); 47, 213  
(1926); 49, 538 (1927).--  
Metallintherapie. Ref. An "9 Tagung der Dtsch.  
pharmakol. Ges. Münster" 1929.  
"Dtsch. med. Wochschr." 1925, 1188.--



- "Biol. Medd. danske Vidensk. Selsk." 3, 1 (1921).
- WALBUM y BERTHELSEN: "Z. Immun. Forsch." 47, 213 (1926).
- WALBUM y NOERCH: "Ann. Inst. Pasteur" 37, 396 (1923).
- WALBUM y SCHMIDT: "Z. Immun. Forsch." 43, 32 (1925).
- WALTNER, K. y WALTNER, KL.: Über die Wirkung einiger Metalle.  
 "Arch. exper. Path." 141, 123 (1929). -  
 "Arb. ung. biol. Forschungsinst." 2, 340  
 (1929). -  
 "Klin. Wschr." 8, 313 (1929). -  
 "II. internat. Kongr. Kinderh. Stockholm"  
 1930.
- WARNECKE, J. S.: Chemisch-pathologische Untersuchungen im Laboratorium des Friedrichs-Hospitals zu Kopenhagen. Cit. per STUART.

- WEHNER, H.: "Arch. f. exper. Path." 150, 332 (1939).
- WEHNER, A.: Untersuchungen über anorganische Konstitutions- und Konfigurationsfragen. "Berich. dtsch. chem. Ges." 40, 15 (1907).-- Neuere Anschauungen aus dem Gebiete der anorganischen Chemie. 5<sup>e</sup> Edic. Braunschweig 1923.
- WICHERT, E.: Über den Übergang von Metallsalzen in die Galle. "Inaug.-Diss. Dorpat 1869." Cit. per CANN.
- WIECHMANN, E.: Zur Theorie der Magnesiummangelkrankheit. "Pflügers Arch." 182, 74 (1929).
- WHIPPLE, G. H., ROBSCHKEIT-ROBBINS, F. S., KILSH, C. A., y SPERRY, W. M.: Blood regeneration in severe experimental anemia. Influence of inorganic elements. "Proc. Soc. exper. Biol. & Med." 25, 748 (1928).
- ROBSCHKEIT-ROBBINS: The regeneration of hemoglobin and erythrocytes. "Physiol. Rev." 1929, 666.

WHIPPLE y ROBSCHT-ROBBINS: Blood regeneration in severe anemia. XVII. Influence of manganese. "Amer. J. Physiol." 92, 376 (1930)

WOHLWILL, H.: Über die Wirkung der Metalle der Nickelgruppe. "Arch. f. exper. Path." 55, 403 (1907).

YOSIDA, S.: Contributions a la connaissance pharmacologique du cobalt. "I. Com. a la Fac. med. Tokio" 32, 103 (1925).